ЛЕКАРСТВО/ ОРГАНИЗМ/ ФАРМАКОЛО- ГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

Член-корр. БАН проф. ВЕСЕЛИН ПЕТКОВ
Доктор медицинских наук

ЛЕКАРСТВО / ОРГАНИЗМ / ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

ПЕРЕРАБОТАННОЕ ИЗДАНИЕ

МЕДИЦИНА И ФИЗКУЛЬТУРА
СОФИЯ • 1974

ЛЕКАРСТВО, ОРГАНИЗЪМ, ФАРМАКОЛОГИЧЕН ЕФЕКТ

Проф. *Веселин Петков*

Медицина и физкултура

София ● 1972

615—1/7

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕГРАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ (ФОРМИРОВАНИЕ КОНКРЕТНОГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА)

ПРЕДИСЛОВИЕ

Предлагаемая вниманию советского читателя монография болгарского фармаколога Веселина Петкова является оригинальным трудом, освещающим актуальные проблемы теоретической фармакологии. Автор излагает богатый собственный экспериментальный материал и вносит новые элементы в наши знания по ряду вопросов общей фармакологии. Критическая интерпретация и синтез развиваемых за последние годы теорий и рабочих гипотез по различным проблемам фармакологии позволили автору сформулировать новые концепции, нередко аргументированные собственными экспериментальными данными.

Основой монографии является биологическая интерпретация механизмов влияния различных экзогенных и эндогенных факторов на эффекты фармакологических веществ. В монографии рассмотрен ряд вопросов эволюционной, возрастной и патологической фармакологии; в биологическом аспекте освещены проблемы взаимной зависимости между фармакологическим действием и реактивностью организма, изложены основные вопросы молекулярной фармакологии и рецепторной теории действия лекарств; рассмотрены механизмы комбинированного действия лекарств. Все эти проблемы представляют не только теоретический интерес, но и прокладывают путь к оптимальной лекарственной терапии.

Считаю, что эта монография представляет интерес для работающих в области медико-биологических наук (фармакологов, физиологов, патофизиологов, биохимиков, биологов), для врачей всех специальностей и для фармацевтов.

Академик АМН СССР В. В. Закусов

14 марта 1974 г.

1. ИСХОДНЫЕ ПОЗИЦИИ

На настоящем этапе лекарственной терапии две большие группы вопросов все более настойчиво требуют своего решения. Прежде всего, это возрастающая необходимость вскрыть *закономерности, лежащие в основе вариабельности эффектов лекарств* (162, 166).

Каждому фармакологу и терапевту хорошо известно, сколь разными могут быть эффекты любого лекарственного вещества. Критически относящийся к результатам своих исследований фармаколог-экспериментатор хорошо знает те большие трудности, которые могут возникнуть при оценке нередко сильно варьирующих результатов отдельных опытов в ходе данного исследования. С тех пор, как экспериментальная фармакология существует как точная наука, в стремлении достигнуть однозначности получаемых результатов выработан ряд основных обязательных требований — опыты должны ставиться на животных одного вида и пола; одинакового возраста; при возможности — с одинаковой наследственной характеристикой; при одинаковом питании и одних и тех же условиях окружающей среды (температура, освещение и пр.).

Решительно отбрасывая давно опровергнутый всей богатой лечебной практикой „терапевтический нигилизм", терапевт в наши дни во многих случаях относится с величайшей осторожностью к ожидаемым результатам при применении того или иного медикаментозного (и не только медикаментозного) лечения. И, оставляя в стороне некоторые основные группы заболеваний, как, например, — злокачественные новообразования и вирусные инфекции, для лечения которых фармакология все еще не в состоянии предложить эффективные лечебные препараты, объективная оценка современного состояния вещей в области медикаментозной терапии приводит к выводу, что для эффективности лекарственной терапии (а также и лекарственной профилактики) большинства заболеваний на настоящем этапе наших знаний глубокое научное проникновение в сущность факторов, которые обусловливают различные эффекты, наблюдаемые при воздействии данного лекарства на различных людей, приобретает чуть ли не большее значение, чем создание все новых и новых лекарственных средств. Разумеется, это не означает отрицания того исключительно боль-

шого значения, которое новосозданные препараты имеют и будут иметь. Иначе говоря, на настоящем этапе развития экспериментально-теоретической фармакологии и ее прикладной отрасли — фармакотерапии — чрезвычайно большое значение приобретает вопрос выявления биохимических и физиологических механизмов, которые определяют различное реагирование отдельных лиц на действие лекарственных веществ. Очевидным является большое практическое, прикладное значение этой, на первый взгляд, теоретической, проблемы. Достаточно в этой связи обратить внимание на резко возросшую опасность побочных и токсических эффектов широко применяемых ныне сильнодействующих лекарств. Так как эти опасности в большом проценте случаев являются детерминированными строго конкретными условиями, знание этих условий во многих случаях приведет к предотвращению нежелательных лекарственных эффектов.

Человечество все еще находится под впечатлением потрясающей трагедии, наступившей как катастрофическое следствие массового применения нашумевшего более 10 лет тому назад успокаивающего и снотворного лекарства талидомида (контергана). Тяжелые уродства тысяч детей, матери которых на ранних этапах беременности принимали талидомид, бросили зловещую тень на блеск современной терапии. Перед человечеством, охваченным вполне оправданной тревогой при виде несчастья этих семей, встала острая проблема сведения к минимуму риска, более или менее присущего любому лекарству. Но трагедия с талидомидом должна привести еще к одному выводу — со всей убедительностью горького опыта снова указать на то, что проблемы лекарственной терапии суть биологические проблемы.

Из сказанного до сих пор видно, что эти вопросы сразу порождают вторую группу проблем, не менее трудных для решения.

Как подчеркивал И. П. Павлов (135), объяснение не может быть целью науки, оно по сути дела является не наукой, а только ее средством — „. . . признанные критерии всякой истинной научной деятельности: точное предвидение и власть над явлениями . . .“

Такая постановка вопроса, касающаяся всех наук, постановка, учитывающая в одинаковой мере интересы науки и общества, требует одновременно с усилиями, направленными на вскрытие детерминант конкретного фармакологического эффекта, *активно искать также способы и средства предвидения конкретной фармакологической реакции и возможного направления этой реакции.*

В литературе можно обнаружить значительное число, однако разбросанных, несистематизированных данных, которые убедительно показывают, что конкретный фармакологический эффект, всегда представляющий реакцию данного организма на конкретное биологически активное вещество, детерминируется или особенностями свойств и способов применения фармакологического агента, или особенностями организма, или сопряженным действием факторов, проистекающих как от фармакологического агента, так и от организма.

Предвидение и регулирование конкретной фармакологической реакции связаны с множеством трудностей. Дело в том, что во-первых, одновременно действует множество детерминант (детерминантами мы называем факторы, которые определяют конкретное протекание данного фармаколо-

гического действия или конкретную манифестацию данного фармакологического эффекта) и, во-вторых, каждое фармакологическое вещество имеет очень сложное, многостороннее действие.

Оказывать содействие экспериментатору-фармакологу и практику-терапевту в получении более ясного представления о наших современных познаниях о детерминантах, определяющих конкретный эффект, который можно ожидать при применении данного лекарства в конкретных условиях, т. е. содействовать приближению к рациональной фармакотерапии, в истинном смысле этого слова — такова основная задача предлагаемого труда.

Однако, как видно из вышеизложенного, преследуя эту цель, книга „Лекарство, организм, фармакологический эффект" одновременно с этим вводит читателя в актуальные проблемы общей фармакологии, т. е. той фундаментальной науки, задачей которой является изучение основных принципов действия лекарственных средств и которая, именно с учетом этого, предоставляет возможность понять, а в ряде случаев — и предвидеть или даже контролировать, специфику конкретного фармакологического эффекта.

Вместе с попыткой корректного научного изложения главных фундаментальных концепций в области фармакологии, некоторые из которых построены на основе и на результатах собственных экспериментальных исследований, целенаправленно проводимых в течение четверти века, монография ставит целью служить основой, на которой можно было бы более полно осмыслить систематические фармакологические знания, излагаемые в руководствах по фармакологии, токсикологии и фармакотерапии. Такой характер монографии позволяет нам надеяться, что она будет представлять интерес не только для врача и фармацевта, но и для исследователей в различных областях естественных наук, которые все чаще используют данные фармакологии в качестве эффективного средства для решения актуальных вопросов биологии, физиологии, биохимии, а также и морфологии.

Вместе с тем нельзя не отметить, что для иллюстрации основных принципов фармакологии, на которых сфокусированы основные идеи этой книги, в ней приводится обширная информация о механизме действия, кинетике и свойствах большого числа лекарств. Большинство данных можно непосредственно использовать для более рационального применения лекарств у человека. Однако, несмотря на обилие актуального фактического материала, монография не преследует энциклопедических целей. Нам кажется, что это было бы неправильным, ибо такой подход представил бы общую фармакологию как пародию на фундаментальную медико-биологическую науку.

Широкий спектр монографии соответствует широте проблем современной общей фармакологии — фундаментальной науки, бурное развитие которой стимулируется, а в ряде случаев прямо вытекает из выдающихся успехов биохимии, биологии, физиологии, морфологии, микробиологии, патологии, химии. Именно эта богатая гамма изложенных в монографии вопросов и их интерпретация (по которой в ряде случаев можно дискутировать) может способствовать возникновению новых идей.

На русском языке книга „Лекарство, организм, фармакологический эффект" печатается со значительными сокращениями. Вместе с тем в русское издание включен ряд новых данных.

ЛЕКАРСТВО

ЗНАЧЕНИЕ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА ДЛЯ ЕГО ДЕЙСТВИЯ

Учитывая, что, как правило, действие фармакологических агентов является результатом химических и физико-химических взаимодействий с теми или иными реактивными молекулами или комплексами молекул в клетках, тканях и гуморальной среде организма, a priori следует ожидать, что физико-химические свойства молекулы фармакологического вещества являются фактором, имеющим основное значение для его биологического действия.

Наряду с этим богатый фактический материал показывает, что это как будто не всегда так. Существенные изменения в химической структуре фармакологических агентов во многих случаях не приводят к изменению основного фармакологического действия. С другой стороны, ничтожные изменения в химических формулах сказываются в коренном изменении фармакологического действия. Классический пример в этом отношении представляют стероидные соединения, ничтожные, на первый взгляд, изменения в структуре которых детерминируют действия и эффекты на половую функцию (с характером действия эстрогенных, прогестогенных или андрогенных гормонов); на активность сердца (кардиотонические глюкозиды); на электролитический, белковый или углеводный метаболизм (препараты с механизмом действия гормонов коры надпочечника). Стероидные соединения, известные как препараты с диуретическим (антиметаболиты альдостерона), наркотическим (фармакологические средства для стероидного наркоза), курареподобным (панкуроний) и химиотерапевтическим действием (стероидные антибиотики — фуцидин) и пр.

Одновременно с этим, вещества, принадлежащие к самым различным химическим группам, в химическом строении которых иногда невозможно обнаружить какие бы то ни было элементы близости, могут в некоторых отношениях оказывать однотипное фармакологическое действие. Достаточно привести в качестве примера антисеротонины. Большое число производных индолового ряда, множество сложных эфиров аминоспиртов и карбоновых кислот (атропин, кокаин, новокаин, дикаин, типиндол), ряд производных гуанидина (фенилгуанидин, бигумал и другие арилгуанидины) и фенилалкиламины (адреналин, изопропилнорадреналин и пр.), морфин и родственные ему соединения, гидрированные алкалоиды спорыньи, ме-

ксамин и пр., фенотиазиновые производные, а также другие фармакологические вещества, в химической структуре которых весьма трудно обнаружить признаки химической близости, обладают общим свойством блокировать серотониновые рецепторы (22, 31, 72, 411, 461, 462, 463, 637 и пр.).

Однако, как подчеркивает *E. J. Ariëns* (274, 284), у нас есть все основания утверждать, что отсутствие общих элементов в структуре различных соединений с однотипным фармакологическим действием во многих случаях лишь кажущееся. Причиной невозможности обнаружить общие элементы может быть то, что используемые структурные формулы нередко весьма неполно отражают физико-химические свойства, а оттуда — и биологическую активность фармакологических веществ. Даже знания конформации определенного фармакологического вещества в определенном растворителе, например в воде, не дает гарантии, что конформация в другом растворителе, например в растворе Tyrode, не будет иметь существенно другого характера. Весьма возможно изменение в конформации и в ходе взаимодействия с рецептором и пр. Именно эта неполнота наших познаний физико-химических характеристик фармакологического агента в момент его взаимодействия с биологическим субстратом может быть причиной кажущегося отсутствия взаимосвязи с его биологическим действием.

Другой причиной трудностей в раскрытии истинных взаимоотношений между физико-химической характеристикой лекарства и его биологической активностью можно считать склонность экспериментаторов принимать в принципе сравнимыми все подобные фармакологические эффекты. Нам должно быть ясно, однако, что можно сравнивать только такие фармакологические вещества, сродные эффекты которых являются результатом идентичного механизма действия, т. е. в основе действия которых лежат идентичные физико-химические процессы. Бессмысленно, например, искать некоторую зависимость между структурой и действием ионов магния и кураре, несмотря на то, что оба вещества обладают аналогичным миорелаксирующим курареподобным действием. Механизмы, лежащие в основе миорелаксирующего действия этих веществ, коренным образом отличаются между собой. Как известно, кураре блокирует постсинаптические рецепторы ацетилхолина, тогда как ионы магния блокируют выделение ацетилхолина в пресинаптических нервных окончаниях.

К серьезным ошибкам в выводах может привести и поверхностное сопоставление физико-химических характеристик применяемых веществ и вызванных ими эффектов, если не учитывать ряда факторов. Например, вещество, которое в условиях упрощенной рецепторно-эффекторной системы изолированного органа оказалось активным, в условиях целостного организма может не иметь никакого эффекта (например, ввиду отсутствия резорбции, ввиду быстрого метаболического распада и т. д.). Существуют также вещества, сами по себе неактивные, которые лишь в результате биотрансформации превращаются в активные продукты. Эти продукты могут оказаться по своей химической характеристике весьма близкими к фармакологическим веществам, с которыми исходное соединение может не иметь никакого родства. Естественно, в подобных случаях следует искать зависимость фармакологического действия от химической характеристики активного продукта метаболизма — а не от химической характеристики исходного соединения применяемого лекарства.

Изменения фармакологического агента в ходе метаболизма в организме могут детерминировать неожиданные побочные и токсические эффекты. В опытах на животных, как и следовало ожидать, ввиду зависимости фармакологических (и токсических) эффектов от химической структуры, этиловый спирт оказывается более токсическим, чем метиловый. Симптомы отравления у животных обусловливаются общенаркотическим действием метанола (а оно слабее, чем наркотическое действие этанола); отсутствует поражение сетчатки. Это происходит, потому что животные метаболизируют метанол полнее и таким образом исключаются эффекты токсических промежуточных метаболитов.

У человека неполное окисление метанола приводит к образованию формальдегида и муравьиной кислоты. Так как муравьиная кислота обладает свойством связываться с ионами железа, наступает инактивация железосодержащих ферментов. При инактивации этих ферментов сетчатка поражается особенно тяжело, т. к. она отличается высокой степенью поглощения кислорода — наступает дегенерация ганглиозных клеток сетчатки, в результате этого — слепота.

Этот пример показывает, как много факторов нужно принимать во внимание прежде чем определить свое отношение к вопросу о существовании или отсутствии взаимосвязи между химической структурой и фармакологическим действием. Вот почему возможность выяснить фактическую взаимную связь между химической структурой и фармакологическим действием тем больше, чем меньше дополнительных факторов в эксперименте. Если, например, фармакологическое действие исследовать на изолированном органе, то влияние таких факторов, как резорбция, транспорт, распределение, химические превращения, выделение, участие регуляторных и компенсаторных механизмов и пр., сводится к минимуму. Вместе с тем надо отметить, что даже в этом случае ряд факторов тканевого происхождения изолированного органа с его предысторией, а также факторы питательной среды, в которую помещен орган, могут влиять в том или ином направлении. Для того, чтобы еще более упростить условия, делается все возможное для испытания действия фармакологических веществ на изолированные рецепторы. Следует, однако, сразу отметить, что физико-химические взаимоотношения и взаимодействия между рецепторной молекулой и окружающими ее молекулами имеют существенное значение для качеств самого рецептора in situ. Как правило, изолированные молекулы рецептора окажутся существенно измененными по конформации и по распределению электрических сил, что бесспорно отразится на характере их взаимодействия с лекарственной молекулой. В известной мере, изсключением в этом отношении являются протеины и ферменты, исполняющие роль рецепторов. Но и в этом случае окружающая биофаза оказывает существенное влияние на их взаимодействие с фармакологическими веществами. Известна, например, степень зависимости ферментной активности от ионного состава, pH среды и пр.

Однако самым существенным соображением против больших надежд, возлагаемых на результаты исследований на изолированных рецепторах, является то, что эти результаты весьма незначительно могли бы содействовать обогащению наших знаний об эффекте действия лекарства на организм. Эти исследования могли бы иметь определенное значение при изучении проблемы структуры и действия только в случаях других па-

раллельно поставленных опытов с другими методическими подходами для выяснения таких основных вопросов, как: зависимость резорбции от химической структуры; зависимость распределения лекарства в организме от его структуры; зависимость связывания с белками от структуры; зависимость перехода через биологические барьери от структуры; зависимость выделения от структуры и т. д.

Все это весьма затрудняет определение закономерностей, которые несомненно существуют между химической структурой лекарства и его действием на организм. Это является причиной того, что принятые на сегодняшний день правила структурных требований к определенному действию (установленные преимущественно эмпирически) применяются в весьма ограниченной сфере, характеризуются множеством исключений и в большинстве случаев правомерны только для определенной группы сродных веществ (274, 284).

Придерживаясь, на настоящем этапе наших знаний, убеждения в ограниченных возможностях, которые химическая структура сама по себе, без учета ряда других факторов, может дать для предвидения фармакологических эффектов, не следует, также, пренебрегать значительными успехами в этой области.

Открытие точной химической структуры адреналина привело к синтезу большого числа сродных соединений, многие из которых оказывают подобное ему действие с преимуществом в том или ином отношении. Аналогично этому, после выяснения структурных формул ряда лекарств биогенного происхождения (хинина, кокаина, физостигмина, d-тубокурарина, стероидных гормонов и пр.), были синтезированы сходные по структуре соединения, которые во многих случаях в качестве лекарств превосходили исходные природные соединения.

Сегодня уже известен ряд достаточно подтвержденных зависимостей между фармакологическим действием и химической структурой (по Аничкову С. В., М. Л. Беленькому — 4, 5; Арбузову С. Я. — 8; Бородкину Ю. С. — 11; Лазареву Н. В. — 103; Машковскому Н. Д. — 112; Поскаленко А. Н. — 208; Ariëns E. J. — 284; Goldstein A. и соавт. — 452; Grollman A. — 459; Paton W. D. H. — 615 и др.).

Наличие и о н и з и р у ю щ и х п р и р Н о р г а н и з м а р а д и к а л о в, таких как: амины (—NH_2 или —NR_1R_2), четвертичные группы (—$NR_1R_2R_3$), карбоксильные группы (—COOH) и пр., детерминирует взаимодействие электрических сил молекулы лекарства с противоположными электрическими силами других молекул. Вместе с низкой липорастворимостью ионизированных лекарственных молекул это обусловливает очень медленный переход через мембраны клеток.

Н. Т. Прянишниковой и *К. С. Раевским* (214) посредством потенциометрического микротитрирования установлено, что константа ионизации наркотических анальгетиков (морфина, текодина, лидола, промедола, фенадона, леморана, пальфия и эстоцина) варьирует в границах от 5,70 до 9,08. При физиологических значениях pH все исследованные анальгетики существуют в двух формах — незаряженная основа и катион. Полученные данные позволяют предполагать, что с рецептором взаимодействует как неионизированная, так и катионная форма молекул анальгетиков.

В то же время следует отметить, что достаточная в о д о р а с т в о р и м о с т ь действующих путем резорбции фармакологических веществ имеет первостепенное значение. *Corpora non agunt, nisi soluta.* Чтобы до-

стичь места действия, соответствующее фармакологическое вещество должно обладать способностью входить во взаимодействие с водой среды, так как в противном случае она не смогла бы действовать в качестве растворителя при резорбции. Полярность воды требует соответствующих полярных качеств лекарственной молекулы.

Растворимость в жирах, однако, является основным условием для резорбции и распределения более крупных молекул в теле. Нерастворимые в жирах молекулы могут быть усвоены только в случае, если они смогут пройти через узкие поры клеточных мембран или если они вносятся внутрь клетки посредством „переносящих" (транспортных) систем, соответственно посредством пиноцитоза. Вот почему более крупные жиронерастворимые молекулы, как правило, фармакологически неэффективны. Только при их применении, обходя резорбтивные барьеры, они могут оказывать действие в межклеточном пространстве и на клеточные мембраны.

Из вышеизложенного, следует, что для резорбционного действия лекарственных средств благоприятной является средняя степень растворимости в воде и жирах.

Изучение свойств метониевых соединений показало, что расположение ионизирующих групп на определенные, критические отстояния играет важную роль в фармакологической активности. Значительное число нервно-мышечных блокаторов имеет две четвертичные группы, между которыми расположены 10—15 других атомов (обычно преимущественно атомы углерода), тогда как множество ганглиоблокаторов характеризуется расстоянием между обоими атомами четвертичного азота, соответствующим 5—6 атомам углерода. Освобождение гистамина — обычное свойство для двуосновных химических соединений с цепочкой из 8 или более атомов углерода, алифатического или ароматического характера (как, например, у тубокурарина), находящихся между конечными заряженными группами. Некоторые сильноактивные антисептики (деквалиниум и хлоргексидин) синтезированы на подобном принципе.

Существенную роль играет, также, соотношение ионизирующих групп и углеводородной массы молекулы лекарства. Как правило, увеличение размеров молекулы связано с блокирующим действием того или иного типа, если одновременно с этим не наступает увеличение ионизирующих групп. Укрупнение молекулы увеличивает возможность связывания лекарственной молекулы с рецепторной посредством действующих на коротких расстояниях сил притяжения. А это содействует блокированию рецепторов в отношении их естественных стимулянтов.

Имея ввиду, что лекарства во многих случаях действуют как „имитаторы" (53) нормально участвующих в обмене веществ соединений (метаболитов), становится ясным, что приближение химической структуры фармакологических веществ к химической структуре того или иного биологически активного метаболита могло бы детерминировать действие. При этом возможны два положения. При большой близости химической структуры фармакона (речь идет об активной части молекулы) с химической структурой данного метаболита можно ожидать наступления аналогичных, присущих метаболиту взаимодействий в организме и отсюда — аналогичных соответствующих физиологических реакций. При более существенных различиях, однако, при наличии также и некоторых из основ-

ных элементов структуры метаболита, которые все же позволят связь с соответствующим рецептором, фармакологический агент может действовать в качестве структурно близкого антагониста-метаболита — как антиметаболит. Приведем здесь только некоторые примеры.

Так, 4-метилурацил (метацил) действует подобно урацилу, выступая в роли стимулятора процессов репаративной регенерации, точнее — в процессах кровотворения (102).

Однако, нередко также совсем небольшие изменения в химической структуре метаболита могут в корне изменить его биологическую роль.

Так, действие 5-фторурацила, по химическому строению также очень близкого урацилу, совершенно отличается от действия урацила и 4-метилурацила. 5-фторурацил обладает двумя первичными свойствами.

урацил | метацил | 5-фторурацил

Метаболически он подобен урацилу, образуя рибозид и фосфат рибозида. Монофосфат оказывает сильно угнетающее действие на фермент тимидинсинтетазу (который в норме превращает дезоксиуридиновый монофосфат в тимидиновый монофосфат), чем блокирует синтез тимина de novo. Одновременно с этим 5-фторурацил конвертируется в нуклеозид трифосфат и затем инкорпорируется в информационную РНК на месте урацила. Ошибочное кодирование приводит к неправильному включению аминокислот в полипептидную цепь. Таким образом функции фенотипно измененных белков могут оказаться нарушенными.

В данный белок на месте природной аминокислоты может инкорпорироваться ее аналог (по Goldstein A. — 452). Например, если аналог этионин активируется и свяжется с специфической для метионина транспортной РНК, на последующих этапах метаболизма он будет вести себя совершенно так же, как и метионин.

Метионин | Этионин

Включение, однако, в белок на месте природной аминокислоты ее аналога может привести к изменению функции белка.

Аналогична ситуация с малоновой кислотой, являющейся структурно близким антагонистом янтарной кислоты, с 7-метилфолиевой кислотой — антагонистом фолиевой и т. д.

Производные диамида имидазолдикарбоновой кислоты, т. н. антифеины (препарат Этимизол), по химическому строению очень сходны с кофеином и другими производными ксантина. Их интересная фармакодинамика включает, наряду с выраженным стимулирующим эффектом на подкорковые структуры и на центры продолговатого мозга, прямое седативное действие на кору головного мозга. Выраженное седативное действие антифеинов ставит их в ряд типичных антагонистов кофеина (5, 11).

Отнятие метильной группы может сильно изменить действие лекарства. Если у тиамина в положении 2 отнять CH_3, то этот витамин теряет 96% своей активности; если CH_3-группу отнять в положении 4, то активность сохраняется лишь в 2%; а если в положении 2 присоединить еще одну группу CH_3, то полученное соединение будет лишено какой бы то ни было витаминной активности (459).

Экспериментальным путем было установлено, что как имипрамин, так и амитриптилин теряют свое центральное угнетающее действие при протекающем in vivo деметилировании. Соответствующие деметилированные соединения обладают антидепрессивной активностью и в опытах на животных показывают положительный тест на обращение резерпинового эффекта. Даже сильные центральные депрессанты ряда фенотиазиновых нейролептиков — промазин и трифторпромазин — в деметилированной форме оказывают антидепрессивное действие при сохранении седативного эффекта.

M. H. Bickel, M. Flückiger, M. Baggiolini (310) исследуют 12 трициклических психофармакологических веществ с третичной аминной функцией, которые деметилируют посредством микросомной энзимной системы крыс. Образование дезметиловых метаболитов третичных трициклических психофармакологических соединений имело следствием наступление контрастных изменений в фармакологическом эффекте— превращение нейролептиков в антидепрессанты. Отражение изменения химической структуры на фармакологический эффект для четырех исследованных соединений представлено в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1

Отношение между степенью N-метилирования и фармакологическим эффектом

Нейролептический фармакологический эффект (третичные амины)		Антидепрессивный фармакологический эффект (вторичные амины)
↑ Промазин	→	Норпромазин
Тиоридазин	→	Нортиоридазин
Амитриптилин	→	Нортриптилин
Имипрамин	→	Дезипрамин ↓

Вертикальными стрелками обозначено возрастание эффекта; горизонтальными стрелками — метаболические переходы.

Если молекула метаболита содержит ароматическое кольцо и алкильную боковую цепочку, то нередко замещение последней галогеном приводит к образованию конкурентного антагониста. Примерами такого антагонизма в отношении влияния на рост микроорганизмов могут быть витамин К (I) и 2,3-дихлорнафтохинон (II) или фенилаланин (III) и 3-фторфенилаланин (IV) (по Лазареву Н. В. — 103):

Роль антиметаболитов могут играть циклические соединения, которые по общей конфигурации колец близки или тождественны метаболиту, отличаясь одновременно от него тем, что один или более атомов в кольце метаболита замещаются атомами другого элемента.

I: CH_3, H (или $C_{20}H_{39}$)

II: Cl, Cl

III: CH_2—CH—COOH, NH_2

IV: F, CH_2—CH—COOH, NH_2

Антиметаболиты можно получить также путем замещения одной отрицательно заряженной группы другой, например, замещение карбоксильных групп группами с более сильно или слабо выраженными кислотными свойствами.

И в этом случае нельзя не отметить, что небольшое изменение (с химической точки зрения) в молекуле очень часто может снять или изменить фармакологическое действие этой молекулы. Из трех изомеров аминобензосульфонамида только пара-изомер является химиотерапевтически активным. Очевидно это следствие изменения взаимоотношения между рецептором и лекарством и высокой степени структурной специфичности, свойственной энзимным системам. 8-диэтиламинометил-3,7-диметилксантин по ряду показателей, характеризующих сосудорасширяющее действие, превосходит теобромин и оказывает более выраженное влияние на тонус бронхиальной мускулатуры. Наоборот, 8-диэтиламинометилзамещенные 3,7-диметилгипоксантины оказались значительно более слабоактивными, чем соответствующие производные ряда ксантина (108).

Примеры интересной зависимости биологической активности от кажущихся малых различий в химической структуре можно привести также и в группе **простагландинов** (PGs). Это — биологически активные ненасыщенные жирные кислоты с 20 атомами углерода, содержащие циклопентановое кольцо. Ввиду их участия в регуляции множества физиологических процессов в организме PGs были названы „вездесущими (omnipresent) медиаторами" и „all-purpose гормонами". Хотя систематическое исследование простагландинов началось сравнительно недавно, их история датируется 30-ми годами, когда два американских гинеколога, *R. Kurzrock* и *C. C. Lieb*, а позднее *W. Goldblatt* (по Sasella D. — 692) и независимо от них *U. S. von Euler* (404) установили, что семенная жидкость человека стимулирует сократительную активность миометрия и гладкой мускулатуры вообще. Название „простагландины" было дано шведскими исследователями, т. к. было высказано предположение, что содержащийся в семенной жидкости стимулирующий гладкую мускулатуру фактор вырабатывается в предстательной железе.

К группе простагландинов относится целый ряд соединений, которые по своему строению являются производными гипотетической простаноевой кислоты. Оказались необходимыми 30 лет от открытия биологической ак-

Простаноевая кислота (COOH)			
E	F	A	B
O, OH	OH, OH	O	O
E_1 (O, COOH, OH, OH)	$F_{1\alpha}$ (OH, COOH, OH, OH)	A_1 (O, COOH, OH)	B_1 (O, COOH, OH)
E_2 (O, COOH, OH, OH)	$F_{2\alpha}$ (OH, COOH, OH, OH)	19 OH—A_1 (O, COOH, OH, OH)	19 OH—B_1 (O, COOH, OH, OH)
E_3 (O, COOH, OH, OH)	$F_{3\alpha}$ (OH, COOH, OH, OH)	19 OH—A_2 (O, COOH, OH, OH)	19 OH-B_2 (O, COOH, OH, OH)
		A_2 (O, COOH, OH)	B_2 (O, COOH, OH)

Рис. 1. Структурная формула простаноевой кислоты (наверху) и 14 природных простагландинов

тивности простагландинов до выяснения их структуры рабочей группой *S. Bergström* (303). На сегодняшний день известны четыре группы PGs (E, F, A и B). В химическом отношении они отличаются между собой некоторыми особенностями в циклопентановом кольце. В каждой груп-

пе отдельные PGs различаются по числу двойных связей в боковых цепочках и по возможному наличию дополнительных гидроксильных групп (рис. 1).

Высокая концентрация простагландинов в семенной жидкости делает весьма приемлемой развиваемую *von Euler* и *R. Eliasson* (407) гипотезу о ведущей роли простагландинов в физиологии системы воспроизведения. С другой стороны, убиквитерное присутствие и специфичность действия простагландинов дают основание рассматривать эти природные продукты как внутриклеточные медиаторы гормонов или точнее — как внутриклеточные модуляторы гормонального действия.

Не рассматривая многостороннее действие PGs, отметим лишь некоторые существенные различия в их эффектах, обусловленные кажущимися незначительными различиями в их химической структуре. Так, единственное химическое отличие PGF от PGE состоит в наличии гидроксильной группы у атома углерода в положении 9 на месте кетонной группы. Несмотря на это, некоторые эффекты этих двух групп PGs диаметрально противоположны. Так, PGE (а также и PGA) обладают выраженным депрессорным эффектом, персистирующим и в присутствии холинолитика атропина, антисеротонина метисергида, антигистаминных и бета-адреноблокирующих средств. Наоборот, PGF, по-видимому, не обладает сосудорасширяющей активностью. У некоторых видов животных, например, у собаки, PGF вызывает даже суживание сосудов и повышение давления крови. Изолирование PGE_2 и PGA_2 из экстрактов мозгового слоя почки привело к гипотезе о том, что эти простагландины играют физиологическую роль в контролировании давления крови в качестве циркулирующих антигипертензивных гормонов. В этой связи интересно отметить, что, в отличие от PGE и F, PGA не инактивируется в легких, а избирательно переходит через легочное кровообращение в концентрациях, значительно превышающих пороговые, необходимые для оказания антигипертензивного действия.

PGE ингибируют как спонтанное, так и индуцированное другими гормонами (адреналин, норадреналин, ACTH, TSH, глюкагон и STH) расщепление жиров. Именно PGE_1 является одним из наиболее эффективных известных ингибиторов расщепления жиров. Его рассматривают в качестве физиологического фактора, включенного в контролирование мобилизации свободных жирных кислот посредством механизма обратной связи. В отличие от PGE, простагландины F и A почти не обладают антилиполитической активностью. Антилиполитическую активность PGE_1 связывают с ингибированием аденилциклазы (а, может быть, с активированием фосфодиэстеразы), что приводит к уменьшению концентрации циклического АМФ, играющего важную роль в липолизе. Включение новых двойных связей в боковые цепочки (PGE_2 и PGE_3) снижает ингибирующий эффект на липолиз и повышает ингибирующее влияние на агрегацию тромбоцитов, вызванную АДФ или с помощью других средств.

При исследовании in vitro на фрагментах небеременной матки женщин установлено, что PGE снижает тонус, частоту и амплитуду спонтанных сокращений, тогда как PGF оказывает обратный эффект. Стимулирующий эффект PGF на мускулатуру особенно ясно выражен в конечной фазе менструального цикла или на беременной матке. При беременности, однако, внутривлагалищное или внутривенное вливание PGE_1 или PGE_2 (0,6—6,0 мкг/мин) также повышает подвижность матки.

По всей вероятности, простагландины оказывают двойной контроль и над дыхательной системой. PGE_1, E_2 и E_3 расслабляют трахеальные и бронхиальные мышцы, а PGF, по-видимому, способствуют их сокращению.

В некоторых **гомологических рядах** первые члены группы могут обладать низкой активностью. Удлинение углеродной цепи может повысить фармакологическую активность. Однако это обычно наблюдается до известного предела, после которого дальнейшее удлинение цепочки нередко приводит к внезапному ослаблению активности.

Можно привести множество примеров о закономерно наступающих изменениях в фармакологических свойствах соединений различных гомологических рядов. Например, удлинение боковой цепочки триптамина и заме-

щение атомов водорода при атоме азота в боковой цепочке приводит к существенным изменениям в фармакологических свойствах (241).

Удлинение боковой цепочки на одну метиленовую группу приводит к уменьшению спазмогенного действия триптамина на гладкую мускулатуру. Дальнейшее удлинение цепочки и замещение атомов водорода аминной группы метильными радикалами обусловливают потерю спазмогенных свойств и появление антисеротониновой и антитриптаминовой активности. Удлинение боковой цепочки приводит к увеличению устойчивости соединений к действию моноаминооксидазы. Некоторые гомологи триптаминового ряда (например, N,N-диметилтриптамин) проявляют, также, выраженное гипертермическое действие (на кроликах).

—$CH_2.CH_2.NH_2$

N

H

триптамин

Большие различия в действии могут существовать у с т е р е о и з о м е р о в. Энантиоморфы (антиподы) являются видом стереоизомеров. Это соединения, структурные формулы которых соотносятся между собой как предмет и его зеркальное изображение. Они характеризуются различным углом вращения плоскости поляризации света. При сходных химических свойствах антиподы отличаются неодинаковой способностью взаимодействовать с другими оптически активными веществами. При связывании с другими оптически активными веществами антиподы могут образовывать диастереоизомеры с неодинаковыми физическими свойствами, что может оказать влияние на их резорбцию, распределение и выделение. Ферментные системы организма, которые сами являются оптически активными, могут избирательно метаболизировать только один из антиподов. Так, (—)-5-этил-5-фенилгидантоин исчезает из плазмы крысы гораздо быстрее, чем его (+)-антимер (103).

Особенно большое значение в различном действии стереоизомеров имеет их неодинаковая способность взаимодействовать с рецепторами. Если принять, что для реакции с клеточными рецепторами необходимо взаимодействие трех групп или атомов в молекуле антипода с тремя группами или атомами рецептора, то активным будет только тот из антиподов, три реагирующие группы которого совпадают с соответствующими тремя группами рецептора.

Возможна, однако, ситуация, когда в непосредственное взаимодействие с рецептором вступают две группы молекулы антипода, причем в обоих стереоизомерах они могут быть правильно ориентированы к соответствующим двум реагирующим группам рецептора. Третья же группа антипода, в соответствие со своим расположением в отношении к третьей реактивной группе рецептора, хотя и не вступая в прямое взаимодействие с ней, может благоприятствовать или препятствовать взаимодействию лекарственной молекулы с рецептором. В таком случае, несмотря на то, что оба антипода фармакологически активны, они будут отличаться друг от друга по силе своего действия (103).

Полиморфизм (существование данного вещества в более, чем одной кристаллической форме) является фактором, который также может отразиться на действии данного лекарства. Этот феномен присущ многим фармацевтическим веществам (барбитураты, стероиды, сульфонамиды). Например, сульфатиазол существует по меньшей мере в двух полиморфных формах. Форма I стабильна (она встречается чаще всего), тогда как форма II — метастабильна (по Beckett A. N. — 296).

Растворимость различных полиморфных форм данного вещества может существенно различаться. Метастабильная форма сульфатиазола значительно легче растворима, чем стабильная, что имеет значение для освобождения сульфатиазола из таблетки и для его резорбции.

В ряде случаев можно ожидать определенное фармакологическое действие при наличии определенных химических групп и при их соответствующем пространственном расположении.

Вот несколько примеров:

Симпатомиметические амины. Каждый амин может имитировать или блокировать действие норадреналина или блокировать метаболизирующие норадреналин ферменты. Такое простое соединение, как гексиламин, $CH_3—(CH_2)_5—NH_2$, уже оказывает известное симпатомиметическое действие. С приближением к структуре норадреналина симпатомиметическое действие становится более выраженным и более специфическим. Присоеди-

$$(HO)_2C_6H_3—\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}—CH_2—NH_2$$

норадреналин

нение гидроксильных групп облегчает метаболизирование соединений. Если гидроксильных групп нет и если, наряду с этим, к углероду рядом с аминной группой присоединить одну метильную группу (амфетамин), то соединение становится более стабильным, т. к. ни фермент, реагирующий с катехольными группами, ни окисляющий аминогруппу фермент не могут действовать. У производных фенилэтаноламинового ряда, характеризующихся наличием только одной фенольной ОН-группой или вообще отсутствием ее, помимо прямого альфа-адренергического действия появляется и непрямое, обусловленное выделением эндогенных катехоламинов. Замещения при атоме аминного азота также оказывают влияние на действие: присоединение метильной группы дает адреналин, а изопропильной — изопреналин с рядом различий как между этими сбоими соединениями, так и между ними и действием норадреналина. Принято считать, что для взаимодействия с α-адренорецепторами важны 3 функциональные группы катехоламинов: ионизированная аминогруппа, спиртовая гидроксильная группа и ионизированная фенольная метагидроксильная группа; пара-гидроксильная группа не имеет существенного значения.

Для взаимодействия с β-адренорецепторами существенное значение имеют: ионизированная аминогруппа, спиртовая гидроксильная группа, фенольная пара-, и, в меньшей степени, мета-гидроксильная группа. Различия функциональных групп, принимающих участие во взаимодействии катехоламинов с α- и β-адренорецепторами, свидетельствуют о различиях в структуре активных центров рецепторов.

В отличие от α-адреноблокаторов, которые в химическом отношении не показывают почти никакого родства с α-адренергическими веществами (норадреналин, фенилефрин), химическая структура β-адреноблокаторов очень близка к структуре β-адреностимулятора изопротеренола. Важна не только замещенная при азоте алкиловая группа (чаще всего изопропиловая или третично бутиловая), но также и ОН-группа в боковой цепи является эссенциальной. Элиминирование этой ОН-группы снижает или снимает как β-адренергическое действие катехоламинов, так и β-адреноблокирующее действие пронеталолла.

Холиномиметические соединения. Ацетилхолин обладает тремя харак-

$$H_3C{-}C({=}O){-}O{-}CH_2.CH_2{-}N^{+}(CH_3)_2{-}CH_3$$

ацетилхолин

терными особенностями: четвертичная триметиламмониевая голова, эфирная связь и цепь из пяти атомов. Каждое четвертичное соединение, особенно если оно метилировано, может обладать холиномиметическим или холинолитическим действием — миметическим, если молекула мала, блокирующим — если молекула велика. Так, тетраметиламмоний деполяризует двигательную пластинку, вегетативные ганглии и гладкие мышцы, тогда как децилтриметиламмоний блокирует все эти структуры.

$$H_3C{-}N^{+}(CH_3)_2{-}CH_3$$

тетраметиламмоний

$$H_3C{-}(CH_2)_9{-}N^{+}(CH_3)_2{-}CH_3$$

децилтриметиламмоний

Наличие атомов кислорода усиливает взаимодействие с мускариновыми рецепторами и с холинэстеразой. Замещение метильных групп при атоме азота на этиловые снижает активность, но обеспечивает выраженное блокирующее действие на нервно-мышечные синапсы (как это в случае галамина) при почти отсутствующем взаимодействии с мускариновыми и ганглионарными рецепторами или с холинэстеразой.

сключительно важное значение присоединенной к азоту цепочки видно из таблицы 2 (J. Welsh и R. Taub — 788, 789).

Для выяснения вопроса, какая часть холинергического соединения определяет мускариновый эффект и какая — никотиновый, было проведено большое количество исследований. *A. A. Sekul* и *W. C. Holland* (703) считают, что для мускариноподобного действия, наряду с катионным местом в молекуле, необходимо наличие нейтрального или позитивированного кислорода эфира, а для никотиноподобного действия — плотный электронный центр.

Во многих случаях для агонистического эффекта достаточно взаимодействия фармакологического вещества с двумя реактивными местами мускаринового холинорецептора, конкретнее — с одним анионным и одним катионным центрами. Весьма вероятно, однако, что решающую роль в сродстве играет также другое электрофильное место связи. Это третье место отстоит на 5—6 Å от позитивного центра. Примером этого является сильное мускариноподобное действие оксотреморина и множества его производных. При этом, вероятно, протонизированный пиролидиновый азот занимает анионное место, ацетиленовая группа — второе и карбонильный кислород — третье место связи на поверхности рецептора.

ТАБЛИЦА 2

Связь структуры и действия для ацетилхолина и некоторых сродных ему соединений

(Для всех перечисленных в таблице соединений тетраметиламмониевая группа остается неизменной).

	Соединение	Относительная активность (ацетилхолин=1000)
1	$H_3C^*—N(CH_3)_2—CH_2—CH_2—O—C(=O)—CH_3$ (ацетилхолин)	1000
2	$—CH_2—CH_2—CH_2—C(=O)—CH_3$	83
3	$—CH_2—CH_2—O—CH_2—CH_3$	15
4	$—CH_2—CH_2—C(=O)—CH_2—CH_3$	6,2
5	$—CH_2—C(=O)—CH_2—CH_2—CH_3$	1,6
6	$—CH_3$	0,05
7	$—CH_2—CH_3$	0,07
8	$—CH_2—CH_2—CH_3$	3,0
9	$—CH_2—CH_2—CH_2—CH_3$	4,3
10	$—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—CH_3$	21,5
11	$—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—CH_3$	2,9
12	$—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—CH_3$	0,05

* Регистрировано угнетающее действие на амплитуду сокращений спонтанно работающего сердца моллюска.

$N(=O)—CH_2—C\equiv C—CH_2—N^+$

оксотреморин

Для выяснения вопроса, в какой мере на мускариноподобное действие циклических аналогов ацетилхолина влияют изменения в зарядах кислорода эфира или карбоксильной группы или изменения путем введения третьего связывающего центра, *E. Mutschler* и *K. Hultzsch* (589) подвергали эстерификации арекаидин и дигидроарекаидин α, β- ненасыщенными спиртами и установили, что, по сравнению с соответствующими эфирами с на-

$—C(=O)—OR$, $N—CH_3$

Арекаидиновые эфиры

сыщенными боковыми цепочками, соединения с двойными или тройными связями обладают большим сродством и внутренней активностью. В группе арекаидинпропаргиловых эфиров была обнаружена субстанция, активность которой превышала активнсcть ацетилхолина для всех изученных изолированных органов и в отношении влияния на давление крови. Повидимому, повышение активности обусловливается той возможностью, которую предоставляют эти эфири для дополнительного связывания с рецептором.

В группе *холинолитических веществ* обнаружен ряд зависимостей между структурой и действием. Приведем только частный пример. Диэтиламиноэтиловый эфир дифенилуксусной кислоты (препарат спазмолитин, дифацил) повышает секрецию АКТГ и 17-оксикортикостероидов. Тиоаналог дифацила — тифен, у которого кислородный мостик замещен на серный, оказывает еще более сильное стимулирующее влияние на гипофизарно-адреналовую систему. С переходом к сложным эфирам бензиловой кислоты влияние на гипофизарно-адреналовую систему, однако, резко ослабевает. Так, амизил в дозах, хорошо переносимых животными, не повышает гипофизарно-адреналовую секрецию, а в малых дозах даже угнетает функциональную активность коры надпочечников (208).

Изменение фармакологических свойств глютетимида и барбитуратов под действием морфолино-алкиловой группы. По скудным литературным данным известно, что морфолин (практически биологически неактивный продукт) является потенциальным фактором в изменении основных свойств других, биологически активных соединений. Поэтому был синтезирован ряд азотзамещенных производных морфолино-алкилового ряда различных групп фармакологически активных соединений (40, 41). Было проведено более полное фармакологическое изучение предоставленных нам морфолино-алкильных производных глютетимида и ряда барбитуратов (165, 192, 233, 635). Исследованы гидрохлориды и йодметилаты указанных соединений (рис. 2 и табл. 3). Сравнительные исследования проводились на инициальных (исходных) соединениях и на соответствующем барбитурате, соответственно на глютетимиде (ноксирон).

Влияние на центральную нервную систему. В опытах на мышах, крысах, кроликах и собаках было установлено, что ни одно из исследованных соединений не оказывает гипнотических и наркотических эффектов в дозах, соответствующих гипнотическим и наркотическим дозам инициальных барбитуратов, соотв. — глютетимида. С увеличением доз большинство соединений вызывает признаки возбуждения, которые выражаются в усиленной двигательной деятельности, в появлении тремора, а непосредственно до наступления смерти — в клоническо-тонических судорогах. Особо сильным возбуждающим эффектом характеризуются метил-этил-морфолиновые производные фенобарбитала и барбитала, которые вызывают фенаминоподобные явления с наличием агрессивности, борьбы и пр. Подобными свойствами обладает и морфолино-этил-аллобарбитал. В токсических дозах (свыше 200—250 мг/кг веса) все четыре производные глютетимида вызывают клоническо-тонические судороги у крыс и мышей. Эти соединения вызывают непродолжительные судороги и при внутривенном введении собакам в дозах 20 мг/кг веса.

Некоторые из исследованных азот-замещенных барбитуратов обладают несколько иной характеристикой центрального действия. Наряду с отсутствием снотворного или наркотического действия, они оказывают своеобразный, близкий к транквилизирующему, седативный эффект. Такими действиями отличаются гидрохлориды 1- и 2-азотзамещенные этилморфолиновые производные фенобарбитала и гексобарбитала. Эффект вырыжается в снижении агрессивности у белых крыс при раздражении электрическим током, в угнетающем воздействии на фенаминовое возбуждение и на условнорефлекторную деятельность. При отсутствии снотворного эффекта они синхронизируют корковую биоэлектрическую активность у кроликов.

Характерное для фенобарбитала, мефобарбитала (проминала) и глутетимида противосудорожное действие не проявляется у их морфолиноэтиловых производных в случаях судорог у мышей, крыс и кроликов, вызванных действием коразола и стрихнина.

Влияние на вегетативную нервную систему. Исследования показали, что среди йодметилатов морфолино-алкиловых производных барбитуратов и глутетимида имеются соединения с выраженным влиянием на вегетативную нервную систему, точнее — с подчеркнутым ганглиоблокирующим действием. Так, йодметилаты морфолино-этил-мефо-

I

II

$HO.CH_2 \cdot CH_2 - N$

III

$N - CH_2 \cdot CH_2 - N$ $O.HCL$

C_6H_5 C_2H_5

IV

$N - CH_2 \cdot CH_2 - \overset{+}{N}$ CH_3 J^-

V

$N - CH = CH_2 - N$ $O.HCL$ CH_3

Рис. 2. Формулы глютетимида и его морфолино-алкиловых производных.

I — α-фенил-α-этил-глютаримид (глютетимид); II — морфолиноэтанол; III — гидрохлорид α-фенил-α-этил-N-β-морфолиноэтил-глютаримида; IV — иодметилат N-морфолино-этил-глутетимида; V — гидрохлорид N-(1-метил-2-морфолино-этил)-глютетимида.

барбитала, барбитала и фенобарбитала в дозах 5 и 10 мг/кг веса полностью угнетают или значительно снижают эффекты вагуса на сердце, тогда как исходные барбитураты не оказывают подобного эффекта. Такой же эффект оказывают и производные глутетимида (рис. 3). На симпатические ганглии вышеуказанные соединения оказывают блокирующий эффект в отличие от исходных соединений и гидрохлоридов, не обладающих таким действием. Морфолино-этиловые производные глютетимида угнетают эффект цитизина

ТАБЛИЦА 3

Исследованные N-морфолиноалкиловые производные барбитуратов

$$\begin{array}{l} R_1 \diagdown \;\; {}^{6}CO - {}^{1}N - R_3 \\ \quad\;\; C^5 \qquad\qquad\quad {}^{2}C = R_4 \\ R_2 \diagup \;\; {}^{4}CO - {}^{3}N - R_5 \end{array}$$

№	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
1	C_2H_5	C_6H_5	$CH_2-CH_2-N\langle\quad\rangle O$	O	H
2	C_2H_5	C_6H_5	$CH_2-CH_2-N\langle\quad\rangle O$	O	$CH_2-CH_2-N\langle\quad\rangle O$
3	C_2H_5	C_6H_5	$CH_2-CH_2-N(CH_3I)\langle\quad\rangle O$	O	H
4	C_2H_5	C_2H_5	$CH_2-CH_2-N(CH_3I)\langle\quad\rangle O$	O	$CH_2-CH_2-N(CH_3I)\langle\quad\rangle O$
5	C_2H_5	C_6H_5	$CH_2-CH_2-N\langle\quad\rangle O$	S	H
6	C_2H_5	C_6H_5	$CH(CH_3)-CH_2-N\langle\quad\rangle O$	O	H
7	C_2H_5	C_2H_5	$CH_2-CH_2-N\langle\quad\rangle O$	O	H
8	C_2H_5	C_2H_5	$CH_2-CH_2-N(CH_3I)\langle\quad\rangle O$	O	H
9	C_2H_5	C_2H_5	$CH_2-CH_2-N(CH_3I)\langle\quad\rangle O$	O	$CH_2-CH_2-N(CH_3I)\langle\quad\rangle O$
10	C_2H_5	C_2H_5	$CH_2-CH_2-N\langle\quad\rangle O$	S	H
11	C_2H_5	C_2H_5	$CH(CH_3)-CH-N\langle\quad\rangle O$	O	H
12	C_2H_5	C_6H_5	CH_3	O	$CH_2-CH_2-N\langle\quad\rangle O$
13	C_5H_5	C_6H_5	CH_3	O	$CH_2-CH_2-N(CH_3I)\langle\quad\rangle O$
14	CH_3	C_6H_9	CH_3	O	$CH_2-CH_2-N\langle\quad\rangle O$
15	CH_3	C_6H_9	CH_3	O	$CH_2-CH_2-N(CH_3I)\langle\quad\rangle O$

№	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
16	$CH_2{=}CH{-}$ $-CH_2$	$CH_2{=}CH{-}CH_2$	$CH_2{-}CH_2{-}N\langle\rangle O$	O	H
17	$CH_2{=}CBr{-}$ $-CH_2$	$-CH(CH_3)_2$	$CH_2{-}CH_2{-}N\langle\rangle O$	O	H
18	$CH_3{-}CBr{=}$ $=CH$	$-CH(CH_3)_2$	CH_3	O	$CH_2{-}CH_2{-}N\langle\rangle O$
19	$CH_3{-}CBr{-}$ $=CH$	$CH_2{-}CBr{=}CH_2$	$CH_2{-}CH_2{-}N\langle\rangle O$	O	H
20	$CH_3{-}CH{=}$ $=CH$	$(CH_3)_2CH{-}CH_2{-}$ $-CH_2$	$CH_2{-}CH_2{-}N\langle\rangle O$	S	H

на третье веко, угнетают также его стимулирующий эффект на дыхание и не изменяют или слегка снижают его прессорный эффект (рис. 4).

Влияние на гладкую мускулатуру. Спазмолитическая активность морфолино-алкиловых соединений является их наиболее общей закономерностью. Производные глютетимида обладают особенно выявленным спазмолитическим эффектом, проявляющимся

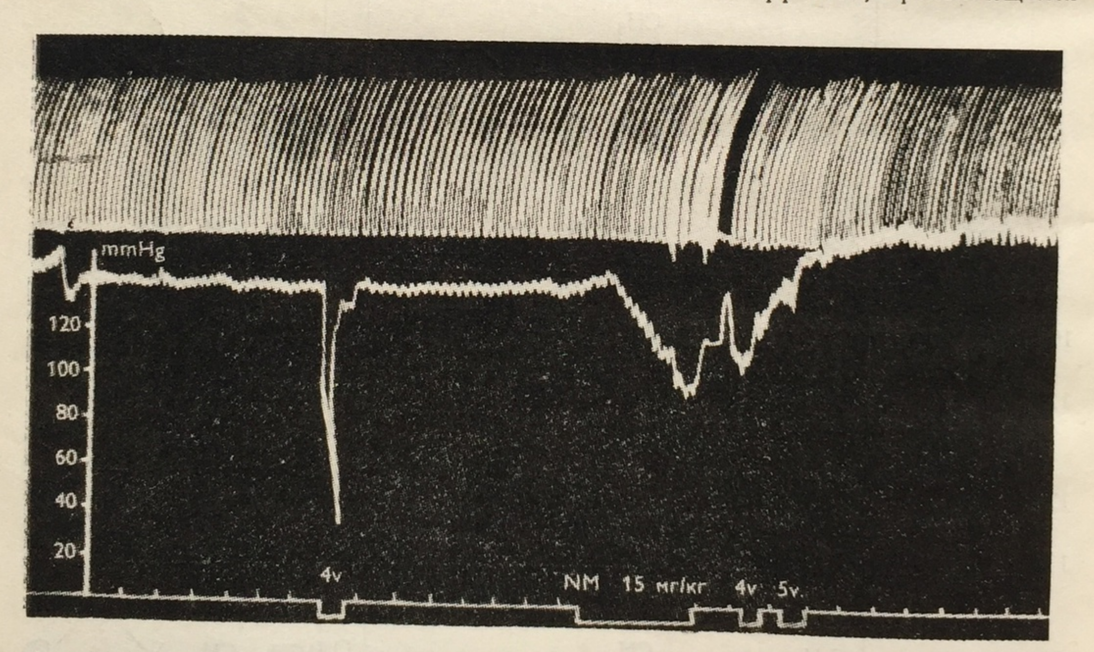


Рис. 3. Собака, наркоз морфино-эфировый. Кривые сверху вниз: дыхание; давление крови; время — 5 сек. (вместе с нулевым уровнем давления крови и линией, на которой отмечены моменты электрического раздражения периферического конца перерезанных блуждающих нервов и введения испытуемого вещества); NM-гидрохлорид N-морфолино-этил-глютетимида — 15 мг/кг веса.

в концентрациях $1 \cdot 10^{-5}$—$2 \cdot 10^{-5}$ (рис. 5 и 6), как и гидрохлорид Н-морфолино-этил-мефобарбитала, спазмолитическая активность которого равняется активности папаверина. Анализ механизмов обнаруженной спазмолитической активности этих соединений показал, что речь идет преимущественно о прямом действии на гладкие мышцы в сочетании с более слабым м-холинолитическим и ганглиоблокирующим действием.

Влияние на давление крови. В опытах на кошках под уретановым наркозом было установлено, что изучаемые морфолино-этиловые производные барбитуратов и глютетимида обладают более выраженным гипотензивным действием, чем исходные соединения. Анализ гипотензивного действия показал, что оно осуществляется по комплексному механизму: ганглиоблокирующее и в более слабой степени м-холинолитическое и прямое действие на гладкие мышцы.

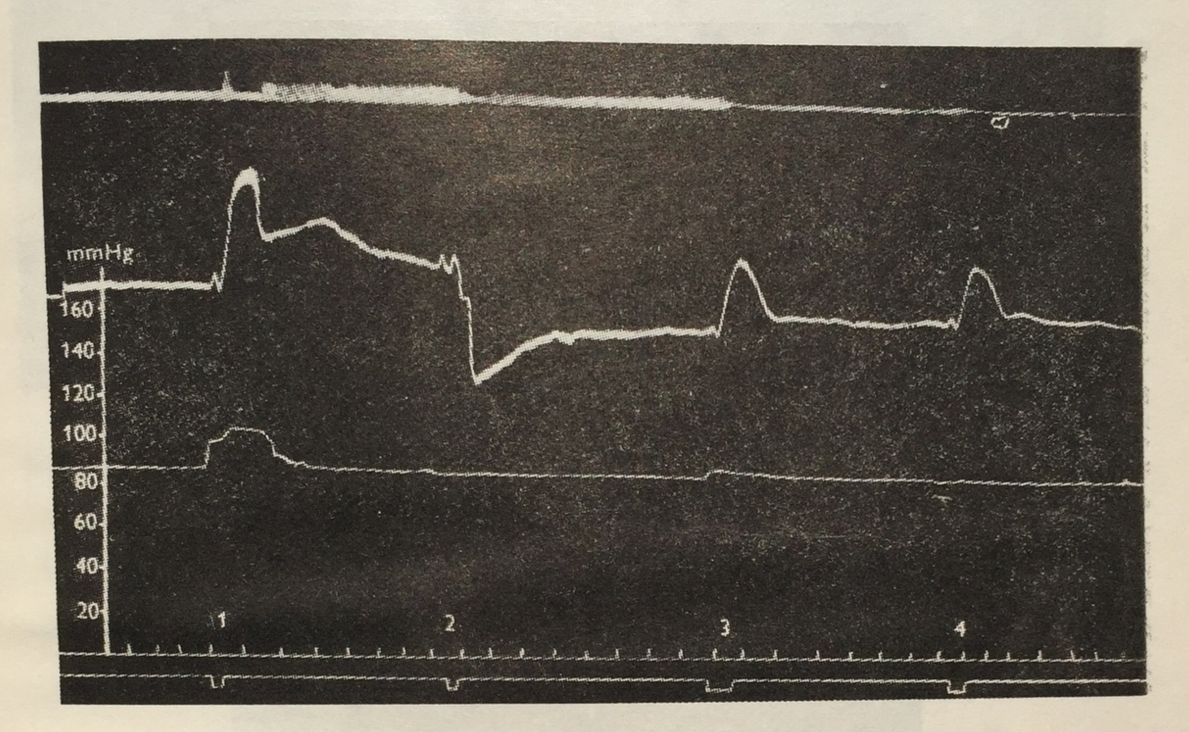


Рис. 4. Кошка под уретановым наркозом. Кривые сверху вниз: дыхание; давление крови; регистрация сокращения третьего века; время — 5 сек (вместе с нулевым уровнем давления крови); линия, на которой отмечен момент введения испытуемых веществ: 1,3 и 4-цитизин в количестве 37 мкг/кг; 2 — гидрохлорид N-морфолино-этил-глютетимида — 10 мг/кг.

Противоаритмическое действие. На основании проведенного предварительного скрининга на экспериментальной модели аритмии у кошек, вызванной введением хлорида кальция (100 мг/кг веса), мы остановились на самых активных соединениях: йодметилате морфолино-этил-мефобарбитале и гидрохлориде N-морфолино-этил-глютетимиде. Назначенные внутривенно в дозах 5—10 мг/кг веса оба соединения оказывают выраженное противоаритмическое действие на следующие модели экспериментальной аритмии у кошки: на аритмию, индуцированную хлоридом кальция (рис. 7), на аритмию, вызванную комбинированным действием ингаляции хлороформа с внутривенным введением адреналина (50 мкг/кг) и аритмию, вызванную токсическими дозами уабаина.

Токсичность соединений. Исследованные морфолино-этиловые производные фенобарбитала, барбитала, гексобарбитала и аллобарбитала обладают острой токсичностью, которая в 2—3 раза ниже токсичности исходных соединений. Исключение составляет йодметилат морфолино-этил-мефобарбитала, который более токсичен, чем мефобарбитал. Для морфолиноэтиловых производных глютетимида LD_{50} составляет 300 мг/кг (для гидрохлорида) и 330 мг/кг (для йодметилата), не отличаясь существенно от токсич-

ности глютетимида, LD_{50} которого равняется 290 мг/кг. Токсичность метил-этил-морфолино-глютетимида, однако, значительно меньше токсичности глютетимида (LD_{50} более 400 мг/кг).

На основании проведенных до сих пор исследований можно заключить, что введение морфолино-алкилового радикала при атоме азота в моле-

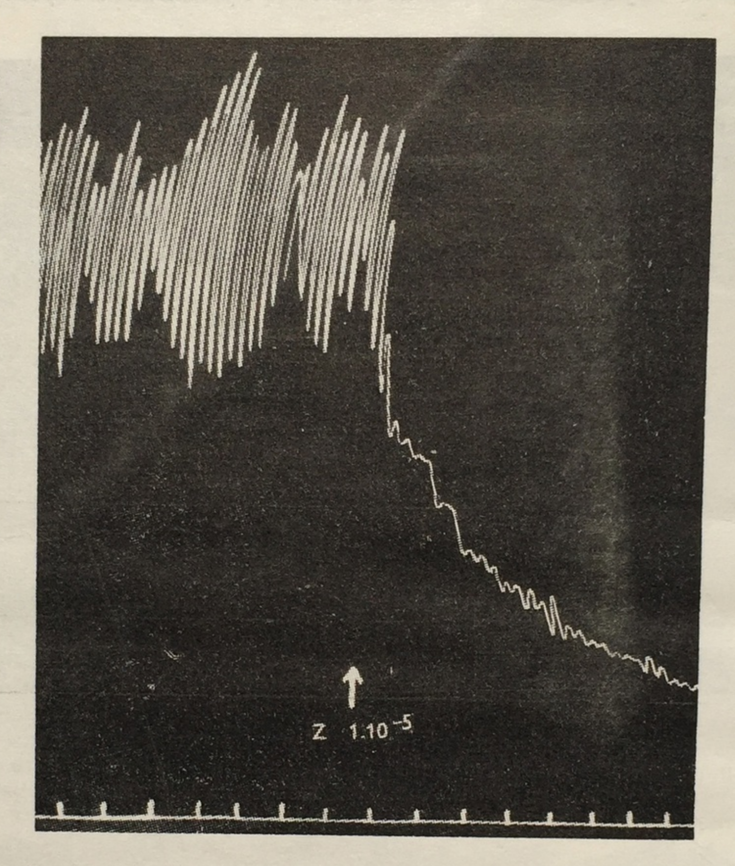


Рис. 5. Изолированный сегмент кишки кролика. Z-гидрохлорид N-(1-метил-2-морфолино-этил)-глютетимида 1.10^{-5}; время — 5 сек.

куле барбитуратов и глютетимида приводит к значительным количественным и качественным изменениям в свойствах полученных соединений.

Для объяснения некоторых характерных особенностей фармакодинамики исследованных морфолино-алкиловых соединений, можно иметь в виду данные Й. Гагаузова, которые показывают, что при pH 7,34 эти соединения находятся в 99% в ионизированном состоянии. Это в большой степени определяет слабое их действие на центральную нервную систему, что обусловливается трудным, а нередко и невозможным прониканием ионизирующихся соединений в центральную нервную систему. В этом случае следует учитывать общее правило, что одним из механизмов, в силу которого субституенты изменяют биологическую активность веществ, к молекуле которых они присоединены, является изменение константы ионизации.

Св. Зиколовой и *М. Наумовой* (63) был синтезирован ряд *производных пиперазинового ряда,* которые можно представить общей формулой

$$R_1.N^1\langle\ \rangle N^1.CO.R_2$$

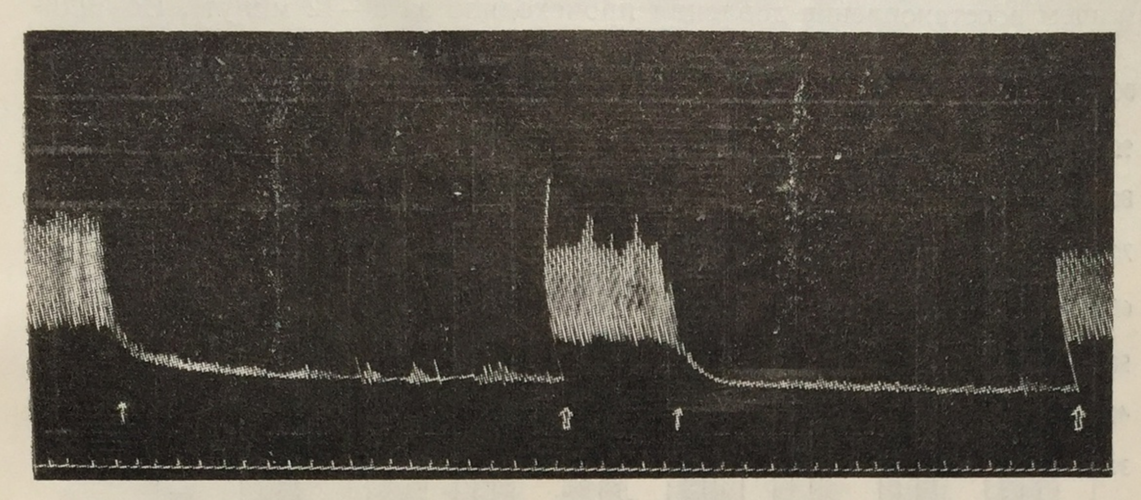


Рис. 6. Изолированный сегмент кишки кролика. ↑ — йодметилат N-(1-метил-2-морфолино-этил)-глютетимида (первая стрелка — введение 1.10^{-5}, вторая стрелка — $1{,}25.10^{-5}$); ⇑ — отмывание (через 20 мин. после добавления испытуемого вещества).

8.10.1968. Кошка 1900

$CaCl_2$ 100 мг/кг

↓ NM 10 мг/кг

Рис. 7. Кошка, 1900 г, уретановый наркоз. ЭКГ — II отведение. Аритмия, вызванная $CaCl_2$ в количестве 100 мг/кг, и влияние на нее NM-гидрохлорида N-морфолино-этил-глютетимида в дозе 10 мг/кг.

где: R_1 — метиловая, α—нафтилметиленовая, феноксиэтиловая или феноксипропиловая группа, а R_2 — бензиловый, дифенилметиловый, 2,2-дифенилэтиловый, 3,4, 5-триметоксифениловый или α-нафтилметиленовый радикал. Было проведено фармакологическое исследование 9 из этих ново-

синтезированных соединений (*В. Петков и сотр.*, 197). Оказалось, что всем этим соединениям (введенным внутривенно в дозе 0,01 г/кг веса в опытах на наркотизированных кошках) присуще кратковременное гипотензивное действие (снижение давления крови приблизительно на 50%, причем восстановление давления происходило за 5—12 минут). По-видимому, основное значение для гипотензивного эффекта имеет повторяющийся во всей группе общий тип основной структуры —N^1-,N^4-ацил-пиперазиновая группировка, причем характер присоединенных к N^1 и N^4-ациловой группе замещающих радикалов играет второстепенную роль. Наблюдаемое во многих случаях снижение величины сокращения третьего века кошки при раздражении симпатического нерва, а также обнаруженное в опытах на изолированных сегментах кишок выраженное спазмолитическое действие ряда изучаемых веществ на вызванные под воздействием никотина сокращения, допускают предположение об известном ганглиоблокирующем действии, что может играть существенную роль в реализации гипотензивного эффекта.

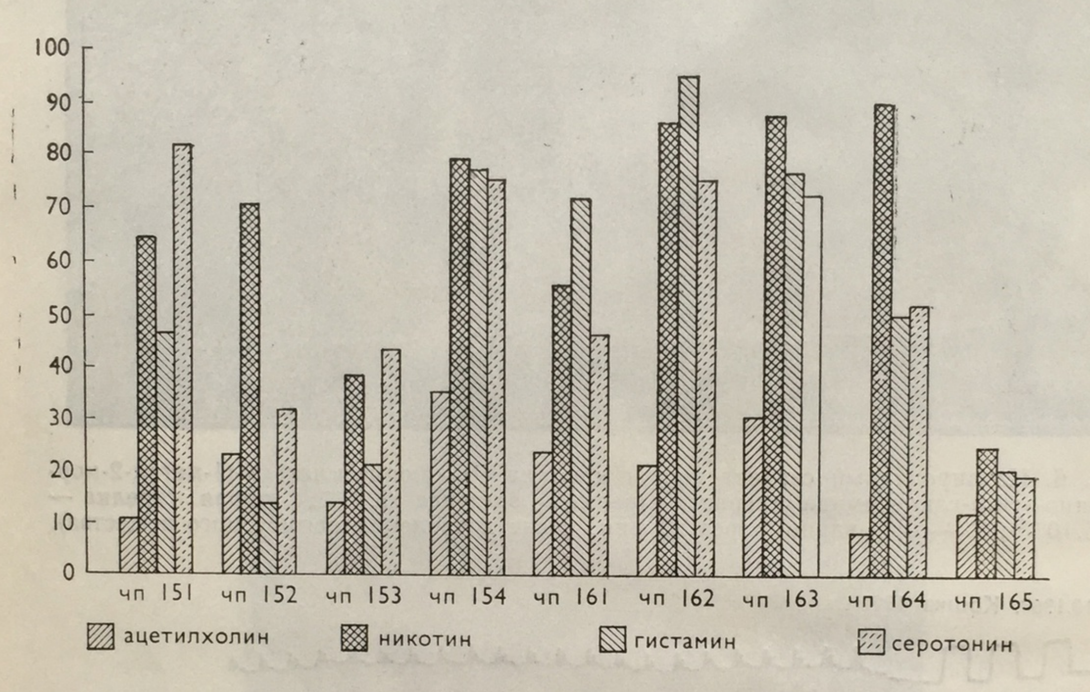


Рис. 8. Понижение эффектов тест-субстанций (в %), вызванное применяемыми производными пиперазинового ряда (двенадцатиперстная кишка кролика).

В опытах на изолированных сегментах двенадцатиперстной кишки кролика или илеума морской свинки большая часть исследуемых соединений, введенных в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$, приводит к уменьшению спазм использованных гладкомышечных органов на 50—100%, которые были вызваны никотином, гистамином и серотонином ($1 \cdot 10^{-5}$—$5 \cdot 10^{-6}$). Значительно слабее оказался эффект на вызванные действием ацетилхолина и хлорида бария спазмы гладких мышц (рис. 8 и 9). Наряду с важной ролью, которую, очевидно, играет основная — N^1-,N^4-ацил-пиперазиновая группа в проявлении антиникотинового, противогистаминового и антисеротонинового

эффекта, можно предположить, что большое значение имеют и различные замещающие радикалы. Существенное значение для величины антиникотинового эффекта имеют, по-видимому, замещения при N^4 на дифенилацетиловый (4П152 и 4П163), дифенилпропиониловый (4П154), фенилацетиловый (4П164) и триметоксибензиловый радикалы (4П153 и 4П163).

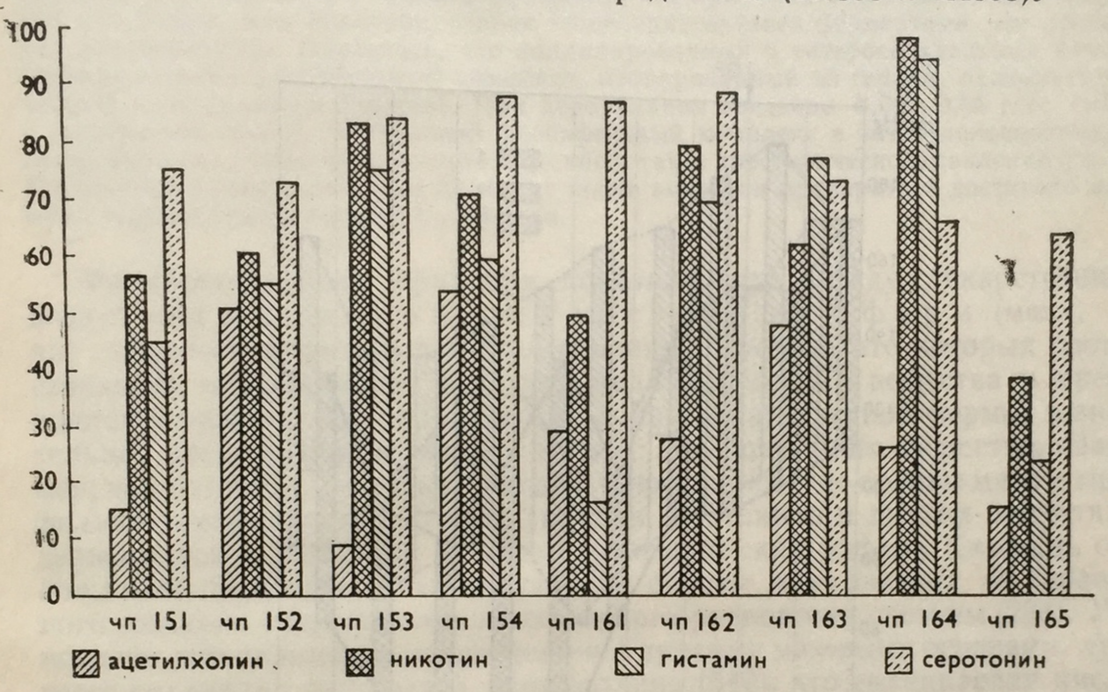


Рис. 9. Понижение эффектов тест-субстанций (в %), вызванное испытуемыми производными пиперазинового ряда (ileum морской свинки).

Для величины противогистаминового эффекта, по всей вероятности, существенную роль играют замещения при N^1 на феноксипропиловый (4П162, 4П163, 4П164) и при N^4 на триметоксибензиловый (4П153 и 4П162), дифениловый или фенилацетиловый радикалы (4П163 и 4П164).

По-видимому, при сильно выраженном антисеротониновом действии всех исследованных производных пиперазинового ряда (снижение серотонинового спазма илеума морской свинки более, чем на 65% под воздействием всех соединений) замещение при N^4 на фенил- или дифенилацетиловую или пропиониловую группу (4П151, 4П163, 4П154) или на триметоксибензиленовый радикал (4П162) усиливает общий эффект -N^1-,N^4-ацилпиперазиновых производных.

Поскольку, в терапевтической практике, как правило, фармакологические вещества назначаются в виде тех или иных лекарственных форм, т. е. в растворах (для пероральной или парентеральной аппликациях), таблетках, свечах, мазях и пр., важно иметь в виду, что избранная лекарственная форма может существенно отразиться на действии включенного в нее активного компонента.

Приведем в качестве примера лекарственную форму, полученную в результате т. наз. микроинкапсулирования (563). В этом случае определенные „микро" количества активного вещества покрывают защитным слоем изолирующего вещества, предназначение которого может

быть различным: защищать от нежелательных влияний окружающей среды, разделять отдельные порции микроколичеств активного вещества, способствовать депонированию и манипулированию с активным веществом. Защитная оболочка может быть подобрана таким образом, что инкапсулированное лекарственное вещество освобождается в предварительно задан-

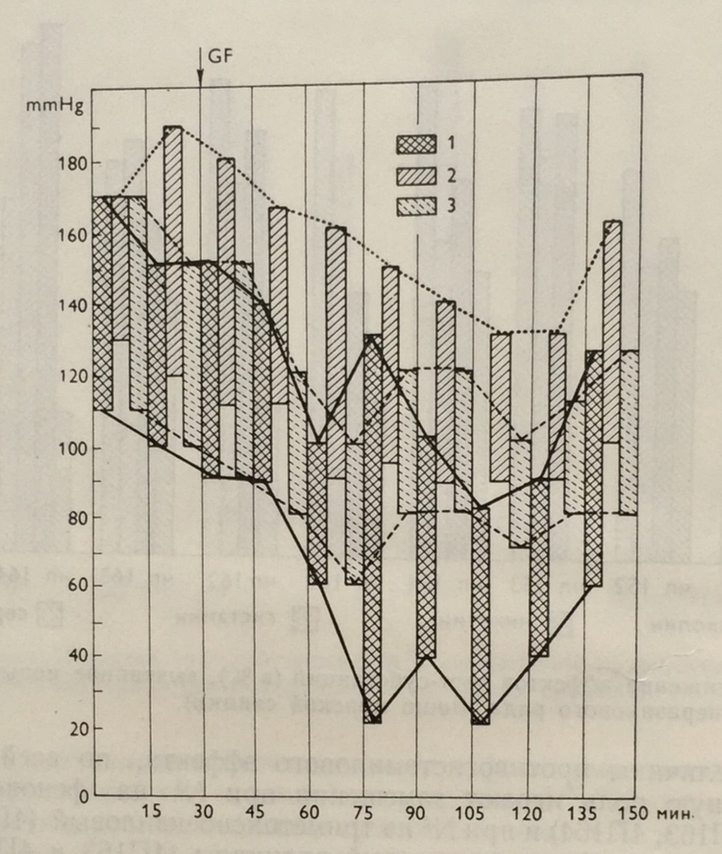


Рис. 10. Давление крови (систолическое и диастолическое) 3 собак с экспериментальной гипертонией. GF — флобафеновый комплекс из листьев Geranium macrorrhizum в дозе 0,05 г/кг перорально в энтеросольвентных капсулах. На оси ординат — давление крови в мм ртутного столба, на оси абсцисс — время через каждые 15 мин.

ных условиях (определенный процент влажности, pH, давление и пр.). Перспективы применения этой новой лекарственной формы в фармацевтической практике исключительно широкие: для маскировки вкуса горьких лекарств, для обеспечения длительного действия лекарств (при распаде капсул в течение определенного периода времени), для разделения несовместимых лекарств, для сохранения лекарств, чувствительных к влажности или свету, для энзимной терапии и пр. и пр.

Значение включения лекарства в обычные энтеросольвентные капсулы иллюстрируется следующими опытными данными:

При изучении фармакодинамики изолированных из герани (Geranium macrorrhizum) катехиновых, галлотаниновых и флавоноидных фракций (190, 218), нами установлено, что флобафеновый комплекс из листьев герани в дозах 0,02—0,05 г/кг веса

снижает давление крови на 60—70% по сравнению с начальным уровнем более чем за 20 минут (при внутривенном вливании наркотизированным кошкам). Этот эффект был более высоким, чем гипотензивное действие всех изученных нами, полученных из других растений флавоновых полимеров и катехиновых комплексов. Ввиду низкой токсичности (LD_{50} для мышей при интраперитонеальном введении — 2,0 г/кг веса) флобафеновый комплекс представлял бы интерес с практической точки зрения. При пероральном приеме, однако (опыты на кроликах и на собаках), этот комплекс не показал никакого гипотензивного эффекта. Допустив, что причиной этого может быть или плохая резорбция, или инактивирование пищеварительными ферментами, мы поставили ряд экспериментов. Оказалось, что аппликированный в энтеросольвентных капсулах изученный нами флобафеновый комплекс, изолированный из герани, оказывает выраженное гипотензивное действие. При пероральном введении 0,02—0,05 г/кг собакам с экспериментальной гипертонией флобафеновый комплекс в энтеросольвентных капсулах вызывал снижение как систолического, так и диастолического давления (рис. 10). Понижение начиналось через 30 минут после введения препарата и достигало максимума выраженности через 2 $^1/_2$—3 часа.

Фармацевтическая практика показала, что между лекарственными веществами и о с н о в о й л е к а р с т в е н н ы х ф о р м (мази, свечи) создаются сложные взаимоотношения, в результате которых соответствующая основа теряет характер индифферентного вещества и превращается в важную составную часть данной лекарственной формы, в значительной степени определяющей эффект лекарственного вещества. Например, чем ближе гидрофильно-липофильное равновесие основы мази к гидрофильно-липофильному уровню липидов, протеинов и других веществ, содержащихся в коже, тем больше терапевтический эффект. Скорость освобождения лекарственного средства из основы мази зависит от правильного создания гидрофильно-липофильного равновесия системы (238). Установлено, что силиконы, по сравнению с другими мазевыми основами, лучше всего сохраняют активность пенициллина (540); что салициловая кислота оказывает более выраженный кератолитический эффект и лучше резорбируется при гидрофильно-эмульсионных основах (211). Вообще, существует множество фактов, которые показывают, что эффект применяемых в форме мазей фармакологических веществ существенно изменяется в зависимости от использованной мазевой основы.

Аналогично, по-видимому, состояние вещей при использовании свечей, хотя здесь все еще остается много неизвестного. В последнее время есть тенденция в качестве возможной основы для свечей использовать полиэтиленгликоли, которые, по мнению приверженников, обладают следующими преимуществами: они химически нейтральны, фармакологически индифферентны, водорастворимы, стойки при длительном хранении, легко освобождают включенные в них лекарственные вещества, различаются по консистенции в зависимости от числа этиленовых групп и пр. (118, 221, 238).

ДОЗА КАК ФАКТОР, КОТОРЫЙ МОЖЕТ ДЕТЕРМИНИРОВАТЬ НЕ ТОЛЬКО КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ, НО И КАЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЭФФЕКТЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Определенная доза или концентрация данного лекарства вызывает в соответствующей системе количественно измеримый эффект. Обычно более высокие дозы вызывают более сильный эффект, а меньшие — более слабый эффект. Общеизвестно старое правило *Arndt — Schultz* (1887 г.) — малые дозы возбуждают деятельность живых элементов, средние усиливают ее, большие дозы — угнетают и чрезмерные — парализируют ее.

Оценивая значение дозы для фармакологического эффекта, следует иметь ввиду, что особенно малые дозы данного лекарства в состоянии стимулировать лишь определенные „триггерные" зоны (по А. Н. Кудрин — 96), к рецепторам клеток которых фармакологический агент проявляет особое сродство. Избирательное стимулирование „триггерной" зоны в дальнейшем становится причиной независящего от действия лекарства вовлечения последовательно связанных процессов в единый цепной процесс. При аппликации лекарства в более высоких дозах взаимодействие его молекул также и с молекулами рецепторов вне „триггерной" зоны в достаточной степени, может стать причиной возникновения и другого типа эффектов.

Вместе с тем нужно учитывать участие многих факторов, детерминирующих эффект данной дозы определенного лекарства. Изучая зависимость β-адреноблокатора пропранолола от дозы, *C. F. George* и *C. T. Dollery* (436) приходят к выводу о существовании по крайней мере пяти источников варьирования эффекта действия данной дозы пропранолола и сродных ему лекарств. Таковыми являются: количество активного метаболита, который получается при биотрансформации пропранолола; вариации в той доле дозы, которая приходится на активный изомер; вариации в количестве и скорости метаболизирования в печени; различия в реактивности β-рецепторов и вариации в характере заболевания, обусловленные различиями в передаче через симпатический нерв или различиями в патофизиологии сердечной мышцы.

Взаимоотношение между дозой и ответной реакцией можно исследовать на молекулярном, клеточном или органном уровнях, на уровне целостного организма или на уровне целой популяции индивидов.

На молекулярном уровне простейшим случаем является взаимодействие одной молекулы лекарства с одной молекулой рецептора. Эти элементарные взаимодействия нельзя измерить методами, находящимися в нашем распоряжении на сегодняшний день.

Для различных биологических систем с увеличением дозы эффект часто возрастает до определенного максимума, до определенного „потолка“

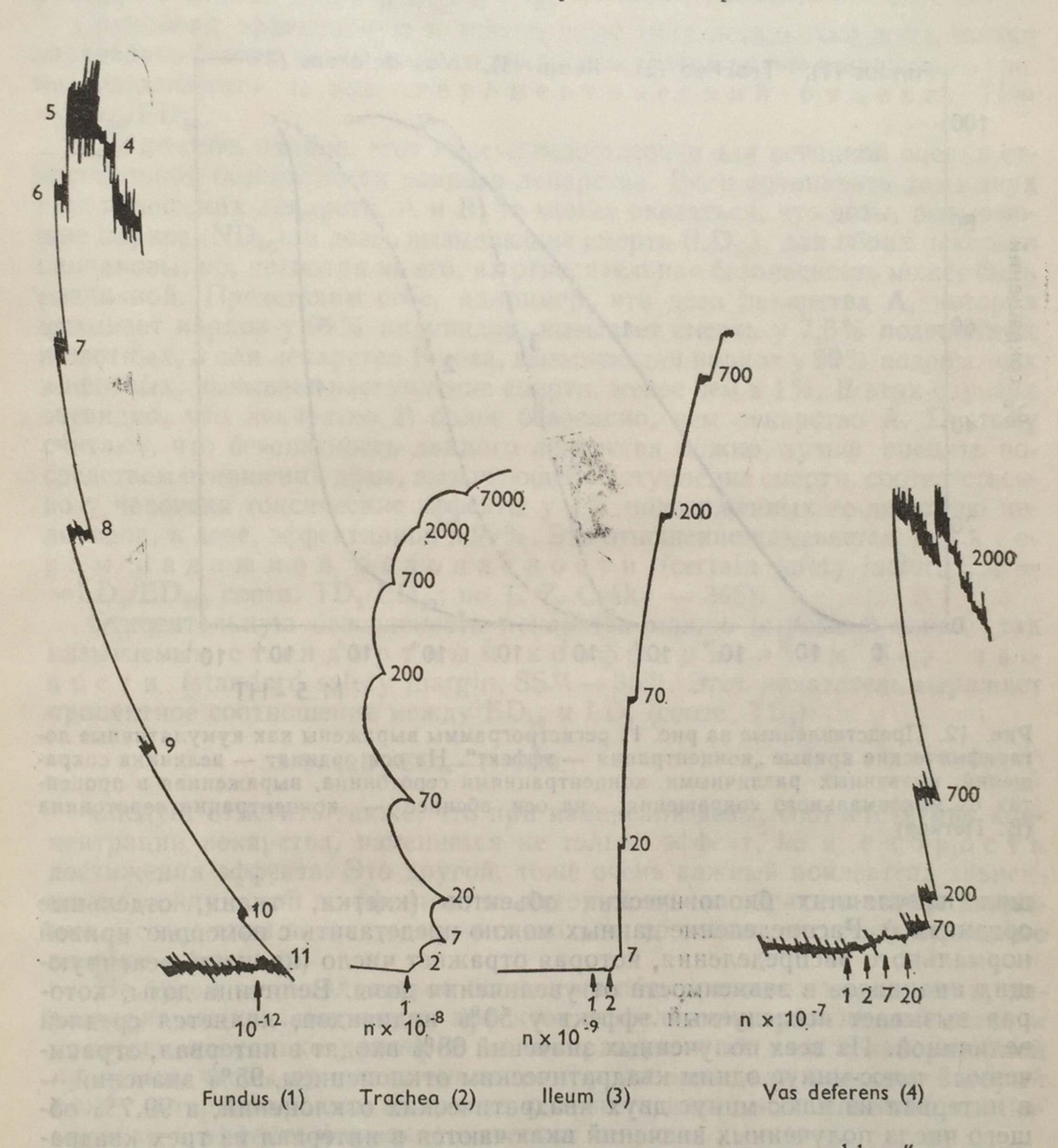


Рис. 11. Регистрограмма кумулятивных кривых „концентрация — эффект“ для серотонина на полосках fundus желудка крысы (1), на изолированной мышце трахеи теленка (2), на ileum морской свинки (3) и на vas deferens крысы (4). Внизу дана исходная концентрация серотонина для соответствующей кривой. Цифры на 1 кривой означают отрицательные степени молярных разведений серотонина. Цифры на 2-ой, 3-ей и 4-ой кривых показывают, во сколько раз каждая из последовательных концентраций серотонина превышает исходную (В. Петков).

(рис. 11 и 12). Дальнейшее увеличение дозы уже не приводит к нарастанию эффекта, а в некоторых случаях даже детерминирует снижеение эффекта.

В других случаях данная доза действует по принципу „в с е   и л и   н и ч е г о" (например — анестезия, судороги, смерт — есть или нет). Здесь нужно считаться с широкими индивидуальиымн различиями. Вот почему необходимо проводить исследования по возможности на боль-

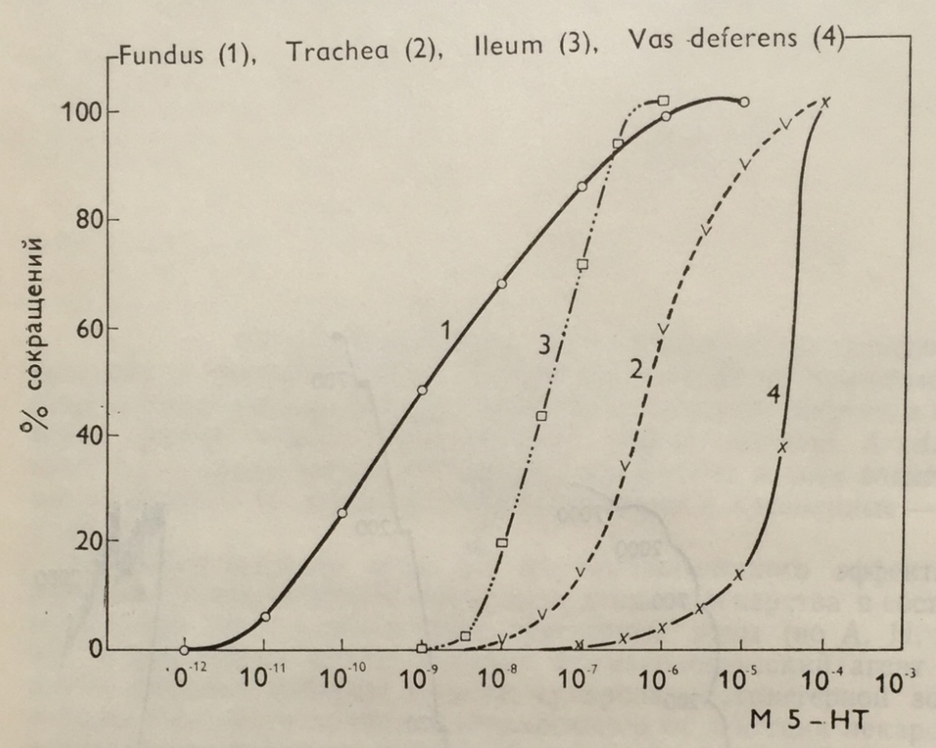


Рис. 12. Представленные на рис. 11 регистрограммы выражены как кумулятивные логарифмические кривые „концентрация — эффект". На оси ординат — величина сокращений, вызванных различными концентрациями серотонина, выраженная в процентах от максимального сокращения; на оси абсцисс — концентрации серотонина (В. Петков)

ших популяциях биологических объектов (клетки, ткани, отдельные организмы). Распределение данных можно представить с помощью кривой нормального распределения, которая отражает число (процент) реагирующих индивидов в зависимости от увеличения дозы. Величина дозы, которая вызывает исследуемый эффект у 50% индивидов, является средней величиной. Из всех полученных значений 68% входят в интервал, ограниченный плюс-минус одним квадратическим отклонением, 95% значений — в интервал из плюс-минус двух квадратических отклонений, а 99,7% общего числа полученных значений включаются в интервал из трех квадратических отклонений. (Квадратическое отклонение (σ) есть квадратный корень из суммы квадратов разниц отдельных значений и средней величины — $\Sigma(dx)^2$, разделенной на число отдельных значений:

$$\delta = \sqrt{\frac{\Sigma(dx)^2}{n}}.$$

Обычно, при изучении количественных взаимоотношений доза — ответная реакция определяют ту дозу, которая вызывает исследуемый эффект у 50% индивидов в рамках соответствующей популяции. Это „средняя" доза, которая в зависимости от прослеживаемого эффекта может быть вообще эффективной дозой (ED_{50}) или конкретнее — наркотической дозой (ND_{50}), летальной дозой (LD_{50}) и т. д.

Сравнивая эффективную и токсическую (или летальную) дозы, можно определить безопасность данного лекарства. С этой целью в настоящее время используется т. наз. терапевтический индекс, $TI = LD_{50}/ED_{50}$.

Сам по себе, однако, этот индекс недостаточен для истинной оценки относительной безопасности данного лекарства. Если сравнивать дозы двух гипотетических лекарств, A и B, то может оказаться, что дозы, вызывающие наркоз (ND_{50}), и дозы, вызывающие смерть (LD_{50}), для обоих лекарств одинаковы, но, несмотря на это, их относительная безопасность может быть различной. Представим себе, например, что доза лекарства A, которая вызывает наркоз у 99% индивидов, вызывает смерть у 7,5% подопытных животных, а для лекарства B доза, вызывающая наркоз у 99% подопытных животных, вызывает наступление смерти, менее чем в 1%. В этих случаях очевидно, что лекарство B более безопасно, чем лекарство A. Поэтому считают, что безопасность данного лекарства можно лучше оценить посредством отношения дозы, вызывающей наступление смерти, соответственно у человека токсические эффекты у 1% подверженных ее действию индивидов, к дозе, эффективной в 99%. Это отношение называется фактором надежной безопасности (certain safety factor, $CSF = LD_1/ED_{99}$, соотв. TD_1/ED_{99}; по T. Z. Csáky — 365).

Относительную безопасность лекарства можно выразить также так называемым стандартным коэффициентом безопасности (standard safety margin, SSM — 365). Этот показатель выражает процентное соотношение между ED_{99} и LD_1 (соотв. TD_1):

$$SSM = (LD_1/ED_{99} - 1) \times 100.$$

Следует отметить также, что при изменении дозы, соответственно концентрации лекарства, изменяется не только эффект, но и скорость достижения эффекта. Это другой, тоже очень важный показатель зависимости между дозой и эффектом, на который нужно обратить особое внимание. Если с этим показателем не считаться, то можно допустить серьезные ошибки в оценках.

Не будем останавливаться больше на общепринятых положениях, характеризующих зависимость эффектов от величины применяемой дозы, и приведем несколько примеров из литературы и из нашей лабораторной практики, чтобы привлечь внимание к роли дозы, как фактора, который может детерминировать не только количественные, но и качественные изменения в эффекте фармакологических веществ.

H. M. Rauen и *K. Norpoth* (666) изучают ряд известных цитостатиков: антиметаболиты (производные пиримидинового ряда); ДНК-комплексообразующие вещества (актиномицин); алкилирующие соединения (из ряда азотипритов); антимитотические вещества (из рядов подофилотоксина, верукарина и ангуидина), на свободно живущих одноклеточных организмах (лактобациллах), мицелиях грибков (N. crassa, Sord. macrospora) и на прорастающих на хориоаллантоисе куриных эмбрионов опухолях крыс

(Jensen-, Yoshida-, DS-саркомы; Walker-карциносаркома). Оказалось, что в „подпороговых“ дозах эти цитостатики стимулируют рост. В литературе имеются разрозненные данные о стимуляции роста патогенных микроорганизмов, чувствительных к используемым антибиотикам при их аппликации в подпороговых дозах. Так, описано ускоренное размножение Treponema pallidum в результате действия „подпороговых“ доз хлортетрациклина, окситетрациклина, тетрациклина, эритромицина и стрептомицина (по H. M. Rauen и K. Norpoth — 666). Можно предположить, что причиной этих „парадоксальных“ эффектов подпороговых доз является усиление метаболизма в направлении анаболизма в сублетально пораженных клетках, что проявляется в ускоренном размножении (666).

Транквиллизирующие и антидепрессивные средства в относительно малых дозах облегчают суммацию импульсов в центральной нервной системе, а в больших дозах затормаживают суммацию (*В. В. Закусов,* 57). При действии антидепрессантов — МАО ингибиторов — стимулирующий эффект на суммацию можно приписать повышенному содержанию катехоламинов в головном мозге, которые в малых дозах оказывают положительное влияние на суммацию центральных импульсов (56).

При фебрильных состояниях аспирин действует в качестве жаропонижающего средства, в то время как отравление аспирином иногда протекает с наличием пирексии (357). Салицилаты оказывают удивительный „парадоксальный“ эффект у человека в отношении выделения почками мочевой кислоты в зависимости от использованной дозы (460). Салицилаты в пероральных дозах 1—2 г в сутки вызывают большую или меньшую задержку мочевой кислоты, в отличие от выраженного урикозурического действия суточных доз в 4—5 и более граммов; средние дозы показывают небольшой эффект или отсутствие такового. Эта зависимость эффекта от дозы очень хорошо демонстрируется при медленном продолжительном вливании салицилата натрия больному подагрой (354). В начале вливания, пока уровень салицилата в плазме и в моче еще низкий, выделение мочевой кислоты (в минуту) уменьшается почти наполовину по сравнению с присущим у больного выделением. В ходе дальнейшего вливания с увеличением концентрации салицилата, выделение мочевой кислоты все больше и больше нарастает, так что в конце в 2,5 раза превышает исходные количества. После прекращения инфузии выделение мочевой кислоты снижается соответственно постепенному снижению уровня салицилата в плазме и моче, причем через 12—16 часов после прекращения вливания выделение мочевой кислоты падает ниже уровня исходной величины, с последующим восстановлением до исходного уровня в ходе постепенного полного элиминирования салицилата. Это „парадоксальное“ действие салицилата у человека в зависимости от дозы (что не наблюдается у собак) можно объяснить, если учесть, что малые дозы салицилатов угнетают секрецию уратов почечными канальцами, а большие дозы угнетают и реабсорбцию уратов в канальцах. Если реабсорбция уратов в канальцах почек в достаточной степени заторможена, эффект является подчеркнуто урикозурическим; при средних дозах оба эффекта более или менее уравновешены, так что или вообще отсутствует изменение в экскреции мочевой кислоты с мочой, или изменение незначительно. „Парадоксальное“ действие салицилата определяется величиной выделенного через почки несвязанного салицилата, а не концентрацией салицилата в плазме, и поэтому это действие следует отнести главным образом за счет влияния на транспорт в канальцах почки. Это подтверждается тем фактом, что при подщелачивании мочи, когда вы-

деление неконъюгированного салицилата резко возрастает за счет уровня салицилата в плазме, наблюдается выраженное потенцирование салицилатной урикозурии.

Впервые проведенные нами (174, 175, 182, 628, 640, 652) исследования пока что неизученного, широко распространенного в Болгарии подвида Veratrum album — V e r a t r u m l o b e l i a n u m B e r n h, показали, что как общая сумма алкалоидов, так и изолированные две алкалоидные фракции, одна — составленная из алкалоидов преимущественно протовератринового, а другая — гермеринового ряда *(В. Иванов)*, отличаются сильным и относительно длительным гипотензивным эффектом.

Пороговая гипотензивная доза самой активной, изученной нами вератрум-алкалоидной фракции (состоящей в основном из алкалоида гермерина с наличием других производных алкамина гермина) при внутривенном введении в опытах на кошках под уретановым наркозом составляла 0,01—0,1 мкг/кг веса. Максимальный гипотензивный эффект (снижение давления крови приблизительно на 85% от исходного уровня в течение от одного до нескольких часов) показали дозы 5—10 мкг/кг веса. С дальнейшим увеличением дозы в ограниченном диапазоне доз воспроизводится тот же максимальный гипотензивный эффект. Увеличение дозы в несколько раз, однако, показало более слабый эффект, а при дозах порядка 500 мкг/кг веса обычно наблюдается весьма слабый эффект с двухфазовой характеристикой — непродолжительная легкая гипотензивная фаза с последующей легкой прессорной фазой. На собаках (у которых гипотензивный эффект алкалоидов вератрума значительно слабее) гермериновая алкалоидная фракция в дозах порядка 100 мкг/кг веса и более регулярно вызывала выраженный прессорный эффект (обычно после короткой и совсем слабой гипотензивной фазы — рис. 13).

Тщательно изученный нами естественный биологически активный продукт с глюкозидоподобной природой а н д р о м е д о т о к с и н показал фармакодинамику, во многих отношениях напоминающую фармакодинамику гермериновой фракции алкалоидов Veratrum lobelianum (642).

В наших опытах (на кошках) андромедотоксин при внутривенном введении развивал максимальный гипотензивный эффект также в дозах 5—10 мкг/кг веса (давление крови снижалось на 55—70% от исходного уровня за 5—10 минут). Дальнейшее увеличение дозы закономерно снижало гипотензивный эффект андромедотоксина, а в зоне доз порядка сотен микрограммов на кг веса — гипотензивный эффект был едва заметным. При дозе 500 мкг/кг веса в значительном проценте случаев наблюдалось двухфазовое действие андромедотоксина — после непродолжительного небольшого снижения давления крови развивалась (также леко выраженная) прессорная реакция (среднее повышение давления крови над исходным уровнем составляло 15 мм рт. ст.).

Оба исследованных вещества угнетают дыхание. Особого внимания заслуживает, однако, факт, что прессорные эффекты больших доз гермериновой фракции и андромедотоксина часто сопровождались стимулированием дыхания.

В опытах на кроликах были прослежены вызванные п ч е л и н ы м я д о м изменения в п е р м е а б и л и т е т е сосудов кожи по о т н о ш е н и ю к макромолекулам коллоидального золота ^{198}Au (191).

В определенном диапазоне доз пчелиный яд отчетливо повышает пермеабилитет сосудов. При дозах от 12,5 до 100 мкг внутрикожно квотиент между импульсами от кожных сегментов, где был введен пчелиный яд, и от контрольных кожных сегментов обычно варьировал от 2 до 4, причем в отдельных случаях превышал 5 и доходил даже до 7,8.

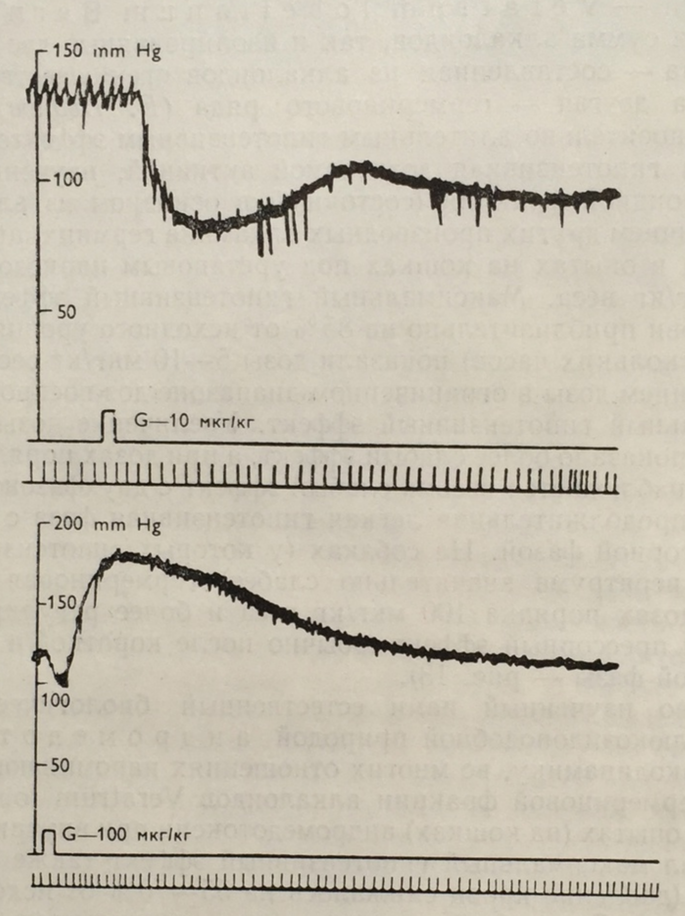


Рис. 13. Собака, морфино-эфировый наркоз. Кривые сверху вниз: давление крови в a. carotis communis; нулевой уровень давления крови с отметкой времени введения (в v. jugularis ext.) гермериновой алкалоидной фракции (верхняя кривая — 10 мкг/кг веса; нижняя кривая — 100 мкг/кг веса); время — 5 сек.

Продолжительное хранение пчелиного яда (более $1^1/_2$ лет) приводит к снижению его эффектов на проницаемость. При этом отчетливое повышение проницаемости сосудов (величина Q преимущественно — 1,5—2,5) уже вызывают только низкие интрадермальные концентрации пчелиного яда, введенного внутрикожно (25; 12,5; 6,25; 3,125; 1,56 мкг). В больших дозах (500 и 250 мкг внутрикожно) пчелиный яд отчетливо снижает проницаемость сосудов (Q равняется 0,4—0,5). В средних дозах (100 и 50 мкг внутрикожно) эффект пчелиного яда на проницаемость сосудов варьирует (Q от 0,3 до 1,8).

Были установлены определенные зависимости Q max, Qmin и $Q_{ср}$ от дозы: при низких дозах (1,56 мкг) с увеличением дозы в два и четыре раза (3,125 и 6,25 мкг) проницаемость растет еще больше. С дальнейшим увеличением дозы пчелиного яда проницаемость сосудов начинает уменьшаться и отчетливо падает ниже нормы при дозе 100 и более микрограммов (рис. 14).

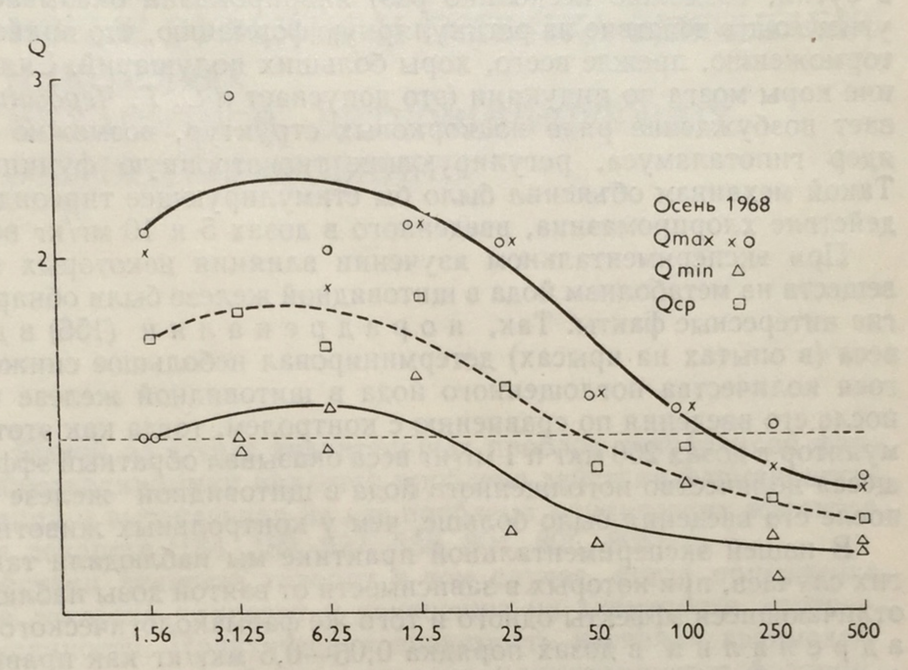


Рис. 14. Максимальный, минимальный и средний коэффициенты при различных дозах старого пчелиного яда. На оси ординат — величина Q_{max}, Q_{min}, $Q_{сред}$, на оси абсцисс — использованные дозы пчелиного яда (в микрограммах)

В ходе исследования влияния хлорпромазина на метаболизм йода в щитовидной железе в опытах на белых крысах, которым хлорпромазин вводили в дозе 5 мг/кг веса (158), нами было установлено, что изучаемый нейролептик ускоряет накопление ^{131}I в щитовидной железе (максимальная величина накопления, аналогичная максимальной величине у контрольных животных, была достигнута раньше). Раньше же началось выделение щитовидной железой содержащих ^{131}I продуктов.

На основании этих данных мы пришли к заключению, что обнаруженные морфологические признаки умеренного повышения активности щитовидной железы являются выражением действительной гиперфункции.

В ходе другого исследования (602) при динамическом прослеживании накопления ^{131}I в щитовидной железе крольчат мы обнаружили, что хлорпромазин в дозе 1 мг/кг веса замедляет как накопление, так и выделение йода щитовидной железой. Этот факт мы оцениваем как выражение угнетения функции щитовидной железы.

В свете приведенных результатов прослеживания динамики накопления йода в щитовидной железе, можно дать следующее объяснение различных эффектов применения хлорпромазина в разных дозах: в сравни-

тельно малых дозах (1 мг/кг веса) хлорпромазин вызывает торможение ретикулярной формации, которое, по-видимому, иррадиирует и на те структуры гипоталамуса, функция которых связана со стимулированием образования тиреотропного гормона гипофиза. Это приводит к затормаживанию функции щитовидной железы. При повышенных дозах (5 и 10 мг/кг веса в сутки, возможно несколько раз) хлорпромазин оказывает уже сильно угнетающее действие на ретикулярную формацию, что приводит к резкому торможению, прежде всего, коры больших полушарий. Сильное торможение коры мозга по индукции (это допускает и *С. Г. Чердынцев,* 247) вызывает возбуждение ряда подкорковых структур, возможно — и структур ядер гипоталамуса, регулирующих тиреотропную функцию гипофиза. Такой механизм объяснил было бы стимулирующее тиреоидную функцию действие хлорпромазина, введенного в дозах 5 и 10 мг/кг веса.

При экспериментальном изучении влияния некоторых нейротропных веществ на метаболизм йода в щитовидной железе были обнаружены и другие интересные факты. Так, норадреналин (156) в дозе 50 мкг/кг веса (в опытах на крысах) детерминировал небольшое снижение оставшегося количества поглощенного йода в щитовидной железе через 24 часа после его введения по сравнению с контролем, тогда как этот α-адреностимулятор в дозах 200 мкг и 1 мг/кг веса оказывал обратный эффект — остающееся количество поглощенного йода в щитовидной железе через 24 часа после его введения было больше, чем у контрольных животных.

В нашей экспериментальной практике мы наблюдали также ряд других случаев, при которых в зависимости от взятой дозы наблюдались резко отличающиеся эффекты одного и того же фармакологического агента. Так, адреналин в дозах порядка 0,05—0,5 мкг/кг как правило вызывает легкое снижение давления крови (опыты на собаках — 178). Интересно, что в таких же и меньших дозах (0,005 мкг/кг веса) адреналин вызывал у отдельных животных снижение и уровня сахара в крови.

Ацетилхолин после атропинизации подопытного животного (собаки) в очень больших дозах (50 и особенно 500 мкг/кг веса) вызывал в некоторых случаях только сильное снижение давления крови (вместо ожидаемого повышения давления — никотиновый эффект ацетилхолина), а в других — начальное снижение с последующим сильным и продолжительным повышением. В этих случаях снижение давления крови нельзя объяснить наличием неблокированных атропином холинергических рецепторов, так как раздражение перерезанных периферических окончаний обоих блуждающих нервов сильным индукционным током не давало никакого эффекта. Очевидно, наблюдаемое снижение давления крови в этих условиях является выражением второй фазы никотинового эффекта ацетилхолина — его ганглиоблокирующего никотиноподобного действия.

Фенамин в дозах 0,10—0,50 и 1,0 мг/кг веса дает выраженный прессорный эффект. В дозах более 2,0 мг/кг веса он проявляет тенденцию к инверсии эффекта на давление крови (128).

С другой стороны, мы наблюдали, что доза играет детерминирующую роль только в определенных границах. Например, в опытах с женьшенем повышение концентрации испытуемого препарата более 1 : 200 обычно не приводило к увеличению силы мышечного сокращения (153).

Удвоение дозы центрофеноксина (с 25 на 50 мг/кг веса) лишь весьма слабо повышало его гипотензивный эффект (157).

ИНТЕГРИРОВАНИЕ ДЕЙСТВИЙ НЕСКОЛЬКИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ АГЕНТОВ В КОЛИЧЕСТВЕННО И КАЧЕСТВЕННО НОВЫЕ ЭФФЕКТЫ И ПОПЫТКА ВЫЯСНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ МЕХАНИЗМОВ, ДЕТЕРМИНИРУЮЩИХ ЭТО ИНТЕГРИРОВАНИЕ

Одной из самых значительных проблем современной фармакологии и фармакодинамики является проблема действия фармакологических комбинаций и вытекающая из нее проблема клинических эффектов взаимодействия лекарств (164, 189, 537, 538, 804, 805, 806).

О взаимодействии лекарств говорят в том случае, когда применение двух или более лекарств приводит к изменению их активности, соответственно их токсичности. Практическая значимость изучения взаимодействий между лекарствами особенно наглядно иллюстрируется фактами, которые обычно не принимаются во внимание при проведении лекарственной терапии, как, например, то, что самые различные нейротропные средства оказывают существенное влияние на свертываемость крови (138), или что соотношение между различными ионами в растворе, в котором применяется данный местный анестетик, может существенно отразиться на силе анестезирующего эффекта (97).

По существу круг взаимодействия лекарств можно значительно расширить, включая ряд других веществ — экзогенных (пища, инсектициды) и эндогенных (например, холестерол, катехоламины, короче говоря, все активные метаболиты), которые могут изменять активность лекарств. Оценивая взаимодействия между лекарствами, всегда нужно иметь в виду, что все физиологические, патологические и генетические факторы, которые оказывают влияние на действие лекарств, влияют и на их взаимодействие.

Во многих случаях эффективная терапия возможна только при разумном использовании медикаментозных комбинаций. Но, наряду с этим, результатом взаимодействия лекарств может быть множество нежелательных эффектов. Взаимодействие лекарств в организме может выражаться в вызванных одним лекарством изменениях резорбции, распределения, биотрансформации или экскреции другого лекарства, или в комбинировании действий, соответственно эффектов двух (или более) лекарств, а также в изменении реактивности организма к одному лекарству, вызванном действием другого лекарства.

Интегрирование действия и эффектов комбинированных лекарств протекает в столь сложных условиях, что до выяснения детерминирующих

факторов нередко создается впечатление, что мы находимся едва ли не в сфере индетерминизма. Богатый экспериментальный и клинический материал показывает, что далеко не всегда эффект от комбинированного применения двух или более лекарств является алгебраической суммой эффектов участвующих в комбинации компонентов. В одних случаях эффект сильнее, в других — слабее. Имеются случаи „парадоксальных“ эффектов — обратных ожидаемым или совсем неожиданных. Не менее интересен также тот факт, что „индифферентная“ в отношении изучаемого эффекта составная часть фармакологической комбинации может оказать существенное влияние на эффект одной или нескольких активных составных частей. Все это показывает, насколько важно для настоящей рациональной терапии выяснить те факторы, которые детерминируют эффекты фармакологических комбинаций.

Для того чтобы подчеркнуть значимость проблемы, достаточно упомянуть только некоторые области фармакологии, где необходимо учитывать те или иные, желательные или нежелательные эффекты лекарственных комбинаций. Таковы, например, сферы комбинированной лекарственной терапии, лекарственной несовместимости и нетолерантности, область антидотной терапии, хирургической премедикации и постмедикации, комбинации лекарств с пищей, транспортно-медицинские проблемы, возникающие при комбинированном использовании медикаментов, медикаментов и алкоголя и пр.

Вообще компоненты фармакологических комбинаций (применяемых в виде комбинированных препаратов или в виде отдельных лекарственных средств для комбинированного лечения данного заболевания) могут находиться в синергических или антагонистических взаимоотношениях по отношению к интересующим нас эффектам.

В качестве с и н е р г и с т о в могут действовать:

а) структурные аналоги, которые не оказывают антагонистического влияния на свое первичное действие; б) ингибиторы процессов метаболизма или элиминирования активного лекарства; в) вещества, облегчающие резорбцию лекарства; г) лекарства, которые различным способом могут вызвать один и тот же конечный эффект.

При с и н е р г и ч е с к и х в з а и м о о т н о ш е н и я х в одних случаях наблюдаются обычные а д д и т и в н ы е, с у м м а ц и о н н ы е э ф ф е к т ы. В других — данная фармакологическая комбинация может характеризоваться сверхаддитивным эффектом или, как еще говорят, п о т е н ц и р у ю щ и м с и н е р г и з м о м, или просто — п о т е н ц и р о в а н и е м эффектов.

Усиление эффекта, наступающее при комбинировании активного с неактивным соединением, в отдельных случаях может быть выражением с е н с и б и л и з а ц и и.

Когда два лекарственных вещества вызывают противоположные эффекты в результате взаимодействия с различными рецепторами, их называют н е к о м п е т и т и в н ы м и а н т а г о н и с т а м и. Когда антагонизм является результатом взаимодействия двух фармакологических веществ с одним и тем же рецептором, мы говорим о к о м п е т и т и в н о м а н т а г о н и з м е. Очевидно, что для компетитивных антагонистов необходимо известное сходство в химической структуре. Например, можно вызвать недостаток тиамина, применяя пиритиамин, формула которого в известной степени сходна с формулой тиамина.

Как уже было подчеркнуто, структурное сходство фармаколгоических веществ, обладающих подобным или антагонистическим действием, не всегда можно обнаружить в написанных обычным способом структурных формулах, так как в обычных структурных формулах не отражаются пространственные отношения между атомами. Так например, если обозначить только истинные пространственные соотношения между атомами (определенные с помощью рентгеноструктурного анализа), можно обнаружить сходство между такими фармакологическими веществами, как эстрадиол и диэтилстильбэстрол, или такими, как гистамин и антигистаминовые средства (по A. Grollman и E. Grollman — 459). При пространственном изображении расположения атомов видно, что даже столь различные на первый взгляд группы, как тиазоловое и пиридиновое кольца (посредством которых, например, отличают тиамин от пиритиамина), по сути дела весьма сходны. А это облегчает понимание их взаимодействия с одними и теми же рецепторами.

N S 5,7Å ←5,6Å→

N 5,9Å ←5,8Å→

Пространственные взаимоотношения между атомами тиазолового и пиридинового колец, указывающие на их близкое сходство

Антагонистические взаимоотношения могут проявляться самым различным образом. Не останавливаясь детально на этом вопросе, позволю себе отметить только, что *антагонистические взаимоотношения* действительны только для строго определенных частичных эффектов спектра действия компонентов комбинации, *для определенных доз, для определенной длительности действия, для определенного организма.* (По сути дела эти условия относятся также и к синергическим взаимоотношениям). Мы не имеем права пользоваться понятиями антагонизм и синергизм для характеристики взаимоотношений между двумя фармакологическими веществами во всех частичных эффектах их действия и во всех возможных их комбинациях.

Насколько сложны вопросы оценки синергизма и антагонизма лекарств в аспекте всего организма в целом, очень хорошо показано уже в работах *М. К. Петровой* (200) относительно лечения экспериментальных неврозов, а затем и лечения больных неврозом комбинацией „бромиды-кофеин".

Весьма часты так называемые явления *синерго-антагонизма*, который выражается в том, что некоторые частичные эффекты действия составных частей комбинации взаимно потенцируют друг друга, а другие — взаимно угнетают. Данное вещество может также в одной дозе действовать как типичный антагонист другого фармакологического вещества, а в другой дозе — быть выраженным синергистом. В качестве примера можно привести взаимоотношения между курареподобными препаратами и антихолинэстеразными веществами.

Для того, чтобы набросать, даже в самых общих чертах, сложную гамму фармакологических комбинаций, следует отметить и нередко наблюдаемые „парадоксы" — качественно различные эффекты комбинации в срав-

нении с логически ожидаемым эффектом от свойств составляющих ее лекарств. Нужно учитывать также, что вещество, неактивное в отношении определенного биологического показателя (неактивного вообще или только в применяемой дозе) может оказать влияние в том или ином направлении на эффект вещества, активного к этому показателю.

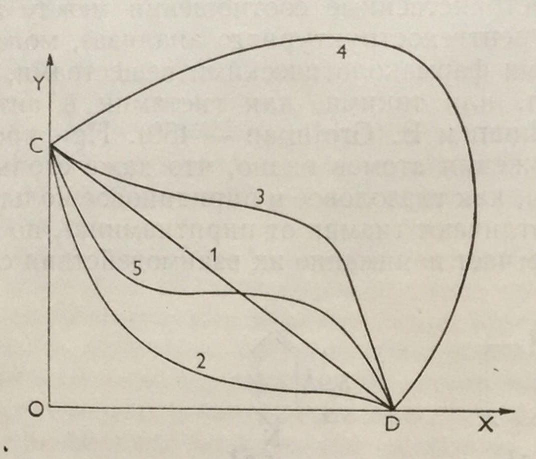


Рис. 15. Возможные изоболы комбинаций двух фармакологических веществ (по X — нарастающие дозы или концентрации одного из веществ, по Y — другого вещества). 1 — аддитивное действие; 2 — сверхаддитивное (потенцирующее) действие; 3 — антагонистическое действие (относительный антагонизм); 4 — антагонистическое действие (абсолютный антагонизм); 5 — отчасти потенцирующее, отчасти антагонистическое действие (синерго-антагонизм); C — доза вещества Y, которая самостоятельно дает стандартный эффект (эффект, который должен получиться и от всех использованных комбинаций Y и X); D — доза вещества X, которая самостоятельно дает стандартный эффект.

S. Loewe (549) мы обязаны созданием принципов графического представления эффектов фармакологических комбинаций. Для оценки зависимости эффектов данной комбинации в отношении строго определенного показателя от дозы составляющих комбинацию лекарственных веществ, Loewe разработал эмпирически и теоретически метод построения изодинамической диаграммы (изобол). Наиболее схематически изоболы* основных возможных эффектов различных фармакологических комбинаций представлены на рис. 15.

Комбинации, составленные из активного фармакологического вещества и из самой по себе неактивной компоненты, могут дать три варианта эффектов (изоболы эффектов даны на рис. 16):

1. „Неактивная" компонента полностью индифферентна к эффекту активной компоненты — сколько бы ни увеличивали дозу неактивной компоненты, стандартный эффект всегда наступает от одной и той же дозы активной компоненты (изобола „a").

2. С увеличением дозы „неактивной" компоненты уже нужна более низкая доза активной субстанции для достижения стандартного эффекта (изо-

* Изобола — линия, точки которой показывают различные дозы обоих компонентов, которые, в комбинации вызывают один и тот же эффект.

бола „b“) — потенцирование эффекта активной компоненты со стороны „неактивной“.

3. С увеличением дозы „неактивной“ компоненты необходимо увеличить дозу активной, для получения эффекта (изобола „с“) — антагонизм. Иногда антагонизм приобретает характер полного блокирования —

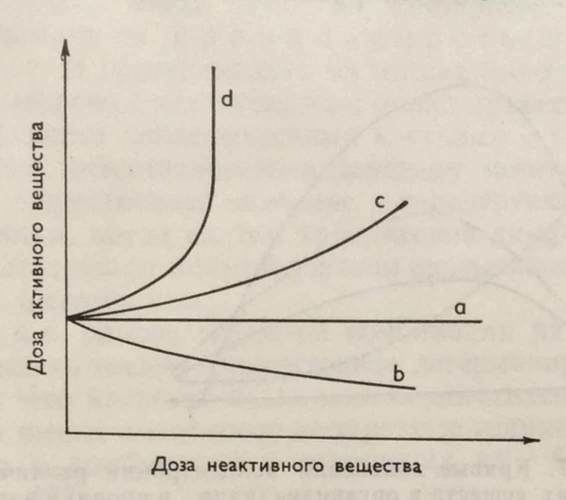


Рис. 16. Изоболы при комбинации активной и „неактивной“ субстанций.

достаточно высокая доза „неактивной“ компоненты может полностью предотвратить эффект. В этом случае для достижения стандартного эффекта следовало бы использовать бесконечно большое количество активной компоненты. Это означает, что направленная вверх кривая (изобола „d“) асимптотически приближается к линии, параллельной ординате.

Какие факторы детерминируют особенности эффектов фармакологических комбинаций?

Одной из наиболее важных детерминант эффектов от сочетанного применения двух или более фармакологических веществ является время.

Прежде всего остановимся на интервале между моментами применения двух или более ингредиентов фармакологической комбинации. Каждое фармакологическое вещество после его введения в организм постепенно повышает свою концентрацию в крови или в определенном органе, что можно графически изобразить в виде различных кривых, максимумы которых приходятся на различный интервал времени (пики кривых — рис. 17).

То же самое наблюдается и в ходе развития эффекта действия соответствующих веществ, причем нужно принять во внимание, что кривые изменения концентраций во времени далеко не всегда совпадают с кривыми, отражающими динамику эффекта действия данного вещества во времени.

Очевидно, что суммарная концентрация в организме двух или более компонент определенной фармакологической комбинации, соответственно суммарный (в плюс или в минус) эффект компонент будет меняться в зависимости от интервала времени между введением отдельных компонент комбинации в организм и будет достигать самых высоких значений при оптимальной синхронизации партнеров, т. е. тогда, когда интервал между

введением различных компонент подобран таким образом, что необходимое время для достижения пиковых концентраций, соответственно, эффектов, совпадает для отдельных компонент. Иначе говоря, чаще всего используемый способ применения лекарственных комбинаций в виде смешанного впрыскивания или в виде комбинированных порошков или таблеток, как

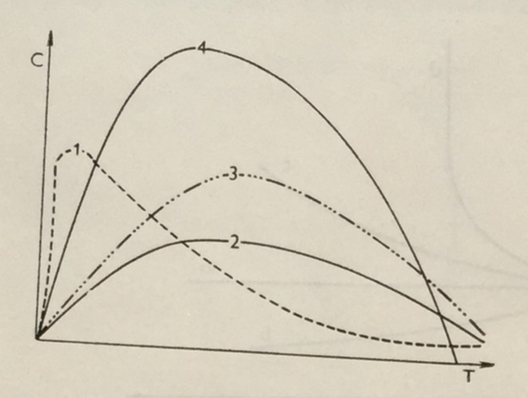


Рис. 17. Кривые изменения концентрации различных фармакологических веществ в организме (напр., в крови) в различные периоды времени после их введения в организм.

правило, не обеспечивает получения потенциально возможного максимального эффекта от комбинации.

Аналогично тому, как не учитывают необходимое время для развития максимального эффекта отдельных компонент определенной фармакологической комбинации, как правило, полностью пренебрегают и различной длительностью действия партнеров. Необходимо считаться с тем, что по причине различного характера протекания во времени эффектов действия различных фармакологических веществ, даже при возможном оптимальном согласовании моментов введения в организм составных частей данной фармакологической комбинации, продолжительность оптимальной синхронизации эффектов будет так или иначе краткой. Частичный эффект партнера с более продолжительным действием, естественно, будет более длительным. Этот недостаток фармакологических комбинаций, по крайней мере отчасти, можно скомпенсировать посредством соответствующе рассчитанного многократного или длительного введения более кратковременно действующей компоненты данной комбинации.

Конечно, вопрос оптимальной синхронизации по времени решается различным способом в зависимости от желаемой цели. Например, при комбинированном применении быстро резорбирующегося водорастворимого пенициллина и медленно резорбирующегося, почти нерастворимого в воде прокаин-пенициллина синхронизация совершенно нежелательна.

Другие факторы, детерминирующие эффекты фармакологических комбинаций, следующие:

Прямое действие одного фармакологического агента на другой. Примерами таких прямых действий являются нейтрализация кислот щелочами, гепарина протамином, хелатное связывание свинца при отравлении свинцом, адсорбция алкалоидов активированным углем и пр.

Влияние некоторых составных частей данной комбинации на резорбцию других компонент может иметь решающее значение для интегрального эффекта используемой лекарственной комбинации (782).

Бывают случаи, когда одна из компонент данной лекарственной комбинации влияет на проницаемость клетки в отношении других веществ. В экспериментах на мышах было доказано, что комбинирование триамтерена с метотрексатом может привести к увеличению поглощения метотрексата лейкемическими клетками и таким образом — к усилению прямого цитостатического действия метотрексата. Такой эффект может иметь существенное значение в терапевтической практике, например — в случаях, когда клетки хронической лимфоцитарной лейкемии не поглощают метотрексат и таким образом оказываются резистентными к действию этого цитостатика.

Влияние одного партнера комбинации на транспорт другого может иметь весьма существенное детерминирующее влияние на общий эффект. Что касается механизма осуществления этого влияния, особое значение имеют возможные конкретные взаимоотношения лекарственных веществ в комбинации в отношении их белковой связи (*B. Brodie* — 321).

Известно, что большинство лекарственных средств связывается обратимо с белками плазмы или тканей. Связанное таким образом лекарство, часто представляющее большую часть общего его количества в организме, играет роль резервуара, который предупреждает большие колебания между неэффективными и токсическими уровнями свободной, несвязанной биологически активной части. Фенилбутазон, сульфонамиды, кумариновые антикоагулянты, салицилаты и множество других активных лекарств прочно прикрепляются к одному или обоим концам альбуминовых молекул. Существует возможность вытеснения связанного с белками лекарства другим, если последнее обладает более высоким сродством к белкам. Такое вытеснение может привести к драматическим эффектам, так как активная несвязанная фракция лекарства может удвоиться или утроиться. Так, получены данные (263), подтверждающие наступление тяжелых геморрагических явлений у больных, которых лечили антикоагулянтом варфарином (производное гидроксикумарина), под действием фенилбутазона (бутадиона) или оксифенбутазона. Последнее соединение вытесняет варфарин с места его белковой связи и таким образом сильно повышает антикоагулирующее действие. Назначение антибактериальных сульфонамидов больным, которых лечили толбутамидом, привело к наступлению гипогликемической комы вследствие вытеснения толбутамида из его связи с белком плазмы (348).

Другие клинически важные взаимодействия в отношении белковой связи следующие: клофибрат, аспирин (салицилаты), индометацин вытесняют дикумарол и фениндион и таким образом потенцируют их эффект; кроме сульфонамидов, дикумарол и салицилаты также потенцируют эффект толбутамида и метотрексата посредством конкурентных взаимоотношений с плазменными белками; сульфонамиды и витамин K, вытесняя билирубин из его связей с плазменными белками, могут вызвать Kernicterus у новорожденного.

Не всегда вытеснение одного лекарства из белковой связи приводит к нежелательным токсическим эффектам. В некоторых случаях такое вытеснение может быть полезным. Например, фенилбутазон может таким образом повысить уровень свободного сульфонамида или пенициллина и усилить их антибактериальное действие.

Другим важным фактором, детерминирующим интегральный эффект лекарственного взаимодействия, является влияние на метаболизм лекарств путем энзимной индукции или энзимной репрессии.

Предварительное применение данных лекарственных средств может усилить активность энзимной системы, метаболизирующей только это или и другие лекарства, и таким образом уменьшить, соответственно сократить длительность их действия или ингибировать энзимную метаболизирующую систему, которая участвует в биотрансформации другого лекарства, потенцируя и удлиняя его действие. Условия для подобной возможности обеспечиваются отсутствием строгой специфичности энзимов, участвующих в биотрансформации фармакологических веществ. Роль индукторов, равно как и репрессоров, могут выполнять и аналоги субстратов. Кроме того, данный индуктор (в рассмотренных случаях — какое-нибудь из подлежащих биотрансформации фармакологических веществ) или какой-нибудь его аналог (который может быть даже индифферентным в фармакологическом отношении) могут вызвать усиление биосинтеза не только соответствующего специфического энзима, но и целой серии энзимов (так называемая плейотропная индукция — 79).

Подобное положение наблюдается и в области так называемой энзимной репрессии, где также может произойти плейотропная репрессия. Следует обратить внимание и на то, что если больному, подвергнутому комбинированному медикаментозному лечению, внезапно прекратить назначение лекарства с энзимным индуцирующим действием, то могут наступить критические положения. Классическим примером этого является одновременное назначение барбитуратов и антикоагулянтов. Собакам вводили бисгидроксикумарин (дикумарол) до установления постоянного уровня в плазме и константного протромбинового времени (530). Затем начинали вводить фенобарбитал — уровень бисгидроксикумарина в плазме и его антикоагулирующая активность снижались. Доза антикоагулянта была увеличена в 5 раз, но патологических явлений не наступило. Однако после отмены фенобарбитала, но при сохранении введения высоких доз антикоагулянта, наступили тяжелые геморрагии. В экспериментах на собаках глютетимид (ноксирон), амобарбитал, секобарбитал и мепробамат вызывают отчетливое сокращение периода полураспада варфарина в плазме, причем для поддержания адекватной коагуляции необходимо увеличить эту дозу. *M. G. MacDonald* и *D. S. Robinson* (564) сообщают, что для 14 из 67 геморрагических реакций у больных, находящихся на антикоагулянтной терапии, причинным фактором было нерациональное применение барбитуратов, интерферирующих с антикоагулирующей активностью посредством энзимной индукции.

В качестве примеров количественного изменения эффектов одного лекарства под влиянием другого у человека можно привести также следующие сочетания: фенобарбитал-дифенилгидантоин, фенобарбитал-гризеофульвин, фенилбутазон-амидопирин (776), барбитураты — дипирон, фено-

барбитал-дигитоксин (по Conney A. H. — 359). Предварительное введение фенилбутазона крысам повышает способность микросомных энзимов печени расщеплять фенилбутазон, имипрамин и другие фармакологические вещества. Предварительное введение никетамида усиливает распад пентобарбитала (нембутала) в печени. Фенобарбитал усиливает метаболизм использованного после него гексобарбитала в такой степени, что снимает почти полностью его фармакологическое действие (361). Введенная после фенобарбитала такая же доза гризеофульвина дает на 50% более низкую концентрацию в крови. Причина в том, что гризеофульвин инактивируется в организме путем деметилирования, а деметилирующие энзимы индуцируются фенобарбиталом (по Grollman A. — 459).

Доказано, что повышенная активность энзимов микросом печени обусловливается стимулированием синтеза энзимного белка со стороны упомянутых лекарственных средств. Эту энзимную индукцию можно полностью предупредить введением этионина — антиметаболита аминокислоты метионина. Этионин препятствует включению метионина и глицина в белок печени (787).

Под влиянием лекарств могут быть активированы также энзимы, участвующие в метаболизме гормонов и витаминов.

В результате интенсивных исследований за последние годы были уточнены фармакологические агенты с особенно сильно выраженной ролью индукторов энзимных систем микросом печени (табл. 4).

ТАБЛИЦА 4

Средства, ведущие к особенно выраженной энзимной индукции в микросомах печени

Фармакологическая группа	Наболее важные представители, вызывающие энзимную индукцию
Гипнотические и седативные средства	Барбитураты, уретан, глютетимид (ноксирон), адалин, хлорбутанол
Нейролептики и транквилизаторы	Хлорпромазин, трифторпромазин, мепробамат
Психолептики	Имипрамин
Наркотики	Эфир, хлороформ, окись азота
Антиконвульсанты	Гексамидин, дифенин, параметадион
Ненаркотические и наркотические анальгетики	Фенилбутазон, амидофен, лидол
Аналептики	Бемегрид, никетамид
Антигистаминовые препараты	Дифенгидрамин, хлорциклизин
Мышечные реляксанты	Мефенезин, каризопродол, орфенадрин
Стероиды	Андрогены, адренокортикоиды, дигидрохолестерол
Сульфонамиды	Толбутамид, карбутамид, сульфаниламид
Инсектициды	Хлоросодержащие углеводороды (ДДТ и пр.)

Следует иметь ввиду, что некоторые из вышеперечисленных фармакологических веществ (например, фенобарбитал) являются индукторами энзимов не только печени, но и других органов (например, почек — 749).

Энзимная индукция, однако, не всегда приводит к ослаблению эффектов. Известны также случаи, когда эффект усиливается (может быть в результате образования более активных продуктов при метаболизме исходного соединения). Так например, наблюдалось резкое возрастание токсичности CCl_4 у крыс, собак и свиней, которым предварительно давали фенобарбитал (410). LD_{100} (перорально) CCl_4, вводимого собакам и миниатюрным свинкам, которым предварительно давали фенобарбитал, составляла приблизительно 0,1 мл/кг веса. В норме собаки, которым не давали фенобарбитала, выживали без наличия или с небольшими токсическими симптомами после введения дозы в 6 или 4 мл CCl_4 на кг веса. В печени было обнаружено резкое повышение содержания SGOT, SGPT и LDH.

У людей, принимающих фенобарбитал (а возможно и другие микросомные индукторы), под действием CCl_4 можно ожидать повышения его токсичности.

Очень большую роль в лекарственных комбинациях играет, также, присущее некоторым фармакологическим веществам, свойство *ингибировать энзимы*, участвующих в метаболических трансформациях других фармакологических веществ. Ряд лекарств и комбинированных препаратов (амидофен, бутазолидин, фенацетин, изониазид, фенобарбитал, иргапирин, саридон, цибальгин и пр.) угнетает ацетилдегидроксидазу и таким образом, после поглощения алкоголя, проявляет подобный антабусу эффект, что имеет большое значение в транспортной медицине (776).

Этанол, хлоралгидрат, хлоралоз и фенитоин слабо снижают энзиматическую активность микросом, тогда как морфин, ипрониазид, фенипразин, эстрогенные соединения и хлорамфеникол проявляют очень сильное репрессирующее действие. Амфетамин также репрессирует энзимы микросом.

За час до декапитирования мышам вводят интраперитонеально сульфат d-амфетамина в дозе 10 мг/кг. Микросомное окисление гексобарбитала после введения амфетамина оказалось статистически достоверно угнетенным. Добавление d-амфетамина in vitro приводило к зависящему от концентрации ингибированию (533).

Соединение β-диэтиламиноэтил-дифенилпропилацетат, известное под лабораторным серийным названием SKF-525A, является мощным ингибитором ряда микросомных энзимов печени, что дает основание некоторым авторам считать его „мультипотентным“, пролонгирующим действие лекарств средством.

$$C_6H_5-C(C_6H_5)(CH_2-CH_2-CH_3)-\underset{\displaystyle O}{\underset{\|}{C}}-O-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$$

Химическая структура „мультипотентного“ ингибитора микросомных энзимов печени SKF-525 A

Заслуживает внимания и наблюдаемая фазовость влияния лекарства на некоторые микросомные энзимы, метаболизирующие лекарства. Так, через 40 минут после введения новосинтезированного препарата, известного под шифром Hoe-879 (диэтиламид 2-этил-2-гидроксибутировой кисло-

ты) наблюдается угнетение активности энзимов печени, гидроксилующих лекарства, а еще через 24 часа наступает индукция энзимов (307).

Особый интерес вызывают появляющиеся в последнее время, хотя все еще одиночные, сообщения о том, что возможная также индукция (а, вероятно, и репрессия) энзимов, которые не локализированы в микросомах клеток печени.

V. Reinhard и E. Spector сообщают об активирующем влиянии фенобарбитала, фенилбутазона, 3-4-бензпирена и 3-метилхолантрена на метаболизм этилового спирта у крысы (672).

Если концепция авторов об активировании дегидрогеназы спирта, т. е. экстрамикросомного энзима, верна, то она может иметь исключительное теоретическое и практическое значение. Это позволило бы предполагать, что посредством активирования, соответственно угнетения, экстрамикросомных энзимов может открыться возможность направлять метаболизм жиров, вмешиваться в различные звенья цикла трикарбоновых кислот и пр.

В отдельных случаях существенное отражение на эффект от сочетанного использования лекарств может иметь свойство некоторых из них влиять на экскрецию (782). Так, лекарства, изменяющие pH мочи, например — ингибиторы карбоангидразы, могут значительно изменить скорость освобождения, а, следовательно, и длительность действия амфетамина. Ускоряя выделение норадреналина, соединения, снижающие pH среды, сильно уменьшают его активность (655). Пробенецид замедляет выделение пенициллина почками и удлиняет продолжительность его действия. Кортикостероиды могут повышать выделение салицилатов. Внезапное прекращение введения кортикостероидов при непрекращающемся лечении салицилатами может вызвать салициловое отравление (516).

Детерминирующую роль в эффекте лекарственной комбинации может сыграть взаимодействие компонент на уровне рецепторов. При этом следует учитывать физиологические эффекты, которые возникают при взаимодействии партнеров с одним и тем же или с различными рецепторами, равно как и вызванные одним из партнеров конформационные или другие изменения в рецепторе, которые отражаются на действии другого партнера.

При исследовании лекарственного антагонизма на холинергических рецепторах двубрюшной мышцы шеи цыпленка (m. biventer cervicis) и на спинной мышце пиявки *H. P. Rang* и *J. M. Ritter* (667, 668) обнаружили, что сродство некоторых антагонистов к рецепторам возрастает, если использовать соответствующий агонист в то же самое время или немного раньше, до применения антагониста. Например, активность некоторых фенильных и нафтильных производных декаметония резко возрастает, если их использовать конкурентно с деполяризирующими лекарствами (например, карбахолин или суксаметоний), действие которых они блокируют. Это дает основание предположить, что под влиянием деполяризирующих агентов наступает такое изменение конформации холинергического рецептора, которое облегчает взаимодействие блокирующих средств с рецептором. Такое конформационное изменение в рецепторах было названо метафилическим эффектом. Считают, что аналогичные конформационные изменения рецепторов имеют отношение к явлению десенсибилизации, которое проявляется в снижении чувствительности данной ткани к

агонистическим лекарствам после применения высокой концентрации агониста. По-видимому, под действием агониста с большой быстротой образуется агонист-рецептор комплекса AR, который медленно превращается в другое конформационное положение — AR′. Затем этот комплекс начинает диссоциировать, однако незанятый рецептор R′ уже имеет измененную конформацию. С одной стороны, к измененному таким образом рецептору антагонисты показывают повышенное сродство (метафилический эффект), с другой стороны — сродство агониста снижено (явление десенсибилизации). Иначе говоря, в основе метафилического эффекта и десенсибилизации лежит одинаковый механизм.

При испытании некоторых антигистаминовых веществ (димедрол, пипольфен, супрастин) *Н. М. Кабилов* (71) устанавливает, что они обладают достаточно выраженным эффектом местноанестезирующих средств. Наряду с этим местноанастезирующий эффект новокаина, бенкаина, тримекаина и лидокаина отчетливо снижается при одновременном использовании перечисленных выше антигистаминовых лекарств (как при местном использовании, так и при премедикации ими).

Можно предполагать, что в случае налицо одновременное сродство веществ обеих групп к одному и тому же рецептору. Антигистаминовые препараты, однако, ввиду своего более слабого местноанестезирующего действия, ангажируя рецептор, препятствуют проявлению гораздо более сильно выраженного местноанестезирующего действия препаратов другой группы.

Взаимодействие двух агентов может выражаться в том, что один из них противодействует или благоприятствует вызванному другим о с в о б о ж д е н и ю   э н д о г е н н ы х   б и о л о г и ч е с к и   а к т и в н ы х   в е щ е с т в.

Имеются литературные данные о том, что антигистаминовые лекарства потенцируют действие норадреналина на сердечно-сосудистую систему. В последнее время этот эффект объясняется ингибированием поглощения норадреналина периферическими тканями.

В проведенных в этом направлении опытах *A. Jori* (501) использует следующие препараты: (+)-хлорфениламин HCl, трипеленамин HCl, дезипрамин, пириламин HCl, битартрат норадреналина. Хлорфениламин, трипеленамин и дезипрамин статистически достоверно повышают токсичность норадреналина. Пириламин не оказывал такого эффекта. Дезипрамин обладает слабой антигистаминовой активностью, но сильно ингибирует усвоение катехоламинов тканями; наоборот — пириламин обладает более высокой антигистаминовой активностью, чем другие испытанные соединения, но оказывается неактивным в отношении усвоения тритированного норадреналина из изолированного сердца крысы.

Эти опыты дают возможность сделать вывод, что антигистаминовая активность не имеет отношения к наблюдаемым изменениям в реакциях на норадреналин. Но, так как некоторые антигистаминовые лекарства могут блокировать механизмы усвоения норадреналина, то они в состоянии интенсифицировать его эффект и увеличивать его токсичность. Этот факт может быть причиной нежелательных побочных эффектов, наблюдаемых иногда в терапевтической практике, когда антигистаминовые препараты комбинируются с симпатомиметическими агентами.

Из всего исключительного богатства экспериментальных и клинических данных, показывающих, что сочетанное действие лекарств в ряде случаев детерминирует не только количественные, но и качественные отклонения от оцениваемых грубо феноменологически эффектов мы возьмем лишь небольшое число примеров.

За последние годы со стороны как экспериментаторов, так и клиницистов, был проявлен живой интерес к эффектам взаимодействия ингибиторов моноаминоксидаз с другими лекарствами и с некоторыми видами пищевых продуктов (297, 332, 368, 392, 393, 403, 470, 471, 567, 706, 740).

Некоторые из эффектов МАО-ингибиторов при их комбинированном применении с другими лекарствами объясняются вызванным ими накоплением моноаминов в различных тканях. Это является причиной, например, обращения резерпинового синдрома у подопытных животных и усиления фармакологического действия моноаминов. Субстраты МАО, как допамин, тирамин и пр., вызывают повышенный и пролонгированный эффект у больных, леченных МАО-ингибиторами. Это объясняется отчасти, нарушением метаболизма циркулирующих аминов. Кроме того, установлено, что ингибирование кишечной и печеночной моноаминооксидаз сильно увеличивает резорбцию тирамина из брынзы и других видов пищевых продуктов. Поэтому безвредные обычно количества тирамина у больных, которым назначают МАО-ингибиторы, могут вызвать гипертензивные реакции.

Опасные фармакологические взаимодействия возможны также между МАО-ингибиторами и веществами, освобождающими моноамины (резерпин) или являющимися прекурсорами аминов (например, l-DOPA). МАО-ингибиторы могут также сильно потенцировать эффекты лекарственных средств как, например, имипраминоподобных препаратов, сенсибилизирующих адренергические и триптаминергические рецепторы к действию моноаминов.

С клинической точки зрения одним из самых важных осложнений при одновременном использовании МАО-ингибиторов и симпатомиметических средств являются гипертензивные кризы. Описывают большое число серьезных инцидентов после внутривенного введения терапевтических доз амфетамина больным, которых лечат МАО-ингибиторами. Противопоказано сочетание МАО-ингибиторов с адреналином, норадреналином, эфедрином, неосинефрином, корамином, амфетамином и с большинством анорексигенных средств. Следует иметь в виду, что многие из готовых комбинированных лекарственных форм, назначаемых (и нередко находящихся в свободной продаже в аптеках) против насморка и простудных заболеваний, содержат симпатомиметические амины (368).

Однако, по мнению некоторых авторов (403, 569), МАО-ингибиторы, с присущим им сильно потенцирующим влиянием на эффекты тирамина, не приводят к серьезным прессорным эффектам при комбинировании их с адреналином и норадреналином.

Гипертензивные кризы, которые возникают после применения симпатомиметиков у больных, которых лечат МАО-ингибиторами, можно успешно купировать применением α-адренергических блокаторов (например, фентоламина). Возможные наступившие сердечные аритмии, обусловленные, вероятно, потенцированием стимулирующих действий на β-адренергические рецепторы, можно лечить β-адренергическими блокаторами (например, пропранолол-индералом).

Известно, что естественные биологические функции эндогенных соединений гистамина и серотонина также могут быть потенцированы МАО-ингибиторами. По такому механизму МАО-ингибиторы могут вызывать бронхиальную астму.

МАО-ингибиторы также потенцируют эффекты множества других фармакологических средств. Так, они усиливают центральные тормозящие эффекты наркотиков, хлоралгидрата, потенцируют действие антипаркинсоновых средств, повышают возбуждающее действие кокаина, гипогликемическое действие инсулина. При их комбинированном применении с наркотическими анальгетиками (морфин, лидол, декстроморамид) наблюдаются возбуждение, кома, гипертермия (537). Сочетание МАО-ингибиторов с некоторыми гипотензивными средствами (барбитураты, фенотиазины) может привести к тяжелым коллапсным состояниям. Рекомендуется воздержаться от сочетания МАО-ингибиторов с кортикостероидами, антабусом, изониазидом, метисергидом. Считается, что влияние МАО-ингибиторов на эффект такого большого числа самых разнообразных по своим действием фармакологических веществ обусловливается не ингибированием моноаминоксидазы, а свойством этих препаратов действовать и в качестве полиэнзимных репрессоров. Это обусловливает недостаточность биотрансформации ряда фармакологических веществ, что приводит к потенцированию и удлинению их эффектов.

Кроме МАО-ингибиторов, множество других веществ также осуществляют существенное влияние на эффекты симпатикомиметических аминов. Потенцирующее влияние оказывают β-адреноблокаторы (гипертензивные эффекты), метилфенидат (гипертензивные и глаукомные эффекты), кортикостероиды длительного действия (повышение внутриглазного давления), антигистаминовые препараты (влияние на давление крови), холинолитические препараты (мидриаз, бронхиальная релаксация) и пр. Сообщаются смертельные случаи у больных с status asthmaticus, которые после того, как предварительно по своей инициативе принимали изопротеренол, получали внутривенно и адреналин (570, 669). Хорошо известны вызванные симпатикомиметиками сердечные аритмии у наркотизированных циклопропаном или галогенными наркотиками больных (512). Гидрокортизон потенцирует эффект катехоламинов на сосуды (306).

Высвобождающие катехоламины вещества, такие как гуанетидин и резерпин, вызывают рефрактерность больных к прессорным веществам, эффект которых зависит от освобождения катехоламинов (например, мефентермин, метараминол, отчасти амфетамин, имипрамин — 343, 399, 581).

С другой стороны, если при сильных гипотензивных эффектах резерпина, гуанетидина или α-Метил-Допа приходится прибегнуть к вливанию норадреналина, можно получить прессорный эффект, более высокий, чем предполагаемый.

Причиной этого является то, что вышеперечисленные гипотензивные средства препятствуют поглощению и накоплению норадреналина в неактивной форме в гранулах (720).

Фенотиазиновые нейролептики α-адреноблокирующего действия могут предупреждать прессорное действие симпатомиметиков. Антагонистическое влияние на прессорный эффект норадреналина оказывают как α-адреноблокаторы (фентоламин, феноксибензамин), так и диуретики тиазидного ряда.

Имипраминоподобные соединения потенцируют гипертермические реакции, вызванные действием норадреналина, адреналина, изопреналина и l-Дора (502, 503). Дезипрамин усиливает фармакологический эффект нор

адреналина на изолированную (с сохраненной симпатикусовой иннервацией) артерию, так как препятствует его поглощению и накоплению в неактивной форме (486). Вообще эффекты адреналина и норадреналина потенцируются трициклическими антидепрессантами (724), а также рядом антигистаминных препаратов, которые препятствуют прохождению симпатомиметических аминов сквозь нейронную мембрану (488, 489).

Ограничимся этими примерами. Очевидно, что механизмы исключительно многообразных взаимодействий симпатомиметических аминов с большим числом других лекарств можно понять только если хорошо знать процессы синтеза, накопления и катаболизма физиологических катехоламинов. Знание этих вопросов сделало бы невозможным множество нежелательных, иногда с фатальными последствиями инцидентов в терапевтической практике.

Исключительно разнообразны эффекты *взаимодействия фармакологических веществ, влияющих на высшие отделы центральной нервной системы.* Установление факта, что фенотиазиновые нейролептики потенцируют эффекты наркотиков, анальгетиков, седативных, гипнотических и местноанестезирующих средств, представляло значительный шаг вперед в современной фармакотерапии и ознаменовало новый этап в современной анестезиологии. Наблюдались и обратные отношения, как например, усиление нейролептического эффекта хлорпромазина новокаином (66).

Нилидрин (арлидин) — препарат, по своей химической структуре близкий к адреналину, однако с периферическим сосудорасширяющим действием и с близким к β-адреностимуляторам действием, потенцирует антипсихотические эффекты нейролептиков фенотиазинового ряда. Предполагается, что это действие нилидрина обусловливается его свойством освобождать фенотиазиновые производные из депо, где они были связаны в неактивной форме (350).

Имея ввиду своеобразное стимулирующее влияние центрофеноксина на высшую нервную деятельность, выражающееся в улучшении процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга (184), мы сочли уместным проверить экспериментально возможное *воздействие центрофеноксина на вызванные некоторыми психофармакологическими веществами* (центральные стимуляторы, нейролептики и пр.) *изменения спонтанной локомоторной деятельности крысы* (160, 631). Учитывая особенности биологического ритма белых крыс, который проявляется в подчеркнуто повышенной спонтанной двигательной активности ночью (179), нами многократно было прослежено влияние каждого испытуемого вещества на дневную и ночную двигательную активность белых крыс. В качестве объективного показателя эффекта испытуемого препарата использовали регистрацию изменений двигательной активности подопытных животных, которых в течении опыта (дневные группы — с 9 до 16,30 часов, ночные группы, с 17 до 8 часов утра следующего дня) помещали в актограф.

Раздельное введение центрофеноксина (250 мг/кг веса) оказывало лишь слабое стимулирующее воздействие на спонтанную двигательную активность крыс днем и несколько сильнее — ночью.

Если попытаться обобщить полученные результаты, можно вывести интересные зависимости. Оказалось, что когда стимулирующий эффект испытуемых веществ на локомоторную активность слабо выражен и наблюдается у сравнительно небольшого числа животных (женьшень — стандартизированный в питуитриновых единицах концентрированный экстракт — 13, и левзея — водно-спиртный экстракт), центрофеноксин оказывает потенцирующее влияние. В случаях, когда испытуемое вещество угнетает локомоторную активность крыс (хлорпромазин в дозе 10 мг/кг веса, введенный ночным и дневным группам), центрофеноксин снижает процент крыс, у которых проявляется это торможение, и снижает его интенсивность. С другой стороны, в случаях, когда испытуемые соединения усиливали локомоторную активность во всех опытах (животные в дневных и ночных группах, которые получали по 12,5 мг/кг веса метилфенидата) или в большинстве опытов (когда животные в ночных группах получали левзею и LSD_{25} — по 3 мг/кг веса), центрофеноксин или не оказывал влияния, или даже снижал процент опытных крыс, у которых был проявлен стимулирующий эффект экспериментируемых веществ. Наряду с этим, результаты анализа актограмм показывают, что наблюдаемое у отдельных животных чрезмерное стимулирование в результате использованных доз метилфенидата и диэтиламида лизергиновой кислоты в этих случаях уступает место более умеренному стимулированию (рис. 18).

Следует принять, что улучшенная под воздействием центрофеноксина реактивность нервной системы (в результате обнаруженного нами, присущего этому фармакологическому веществу одновременного стимулирования процессов возбуждения и торможения в коре), в условиях воздействия почти пороговых доз стимуляторов (женьшень, левзея) обеспечивает состояние бодрости и резвости животных. Вызванное центрофеноксином усиление процессов возбуждения (184) приводит к относительному угнетению тормозящего влияния хлорпромазина (аналогично наблюдаемым явлениям в отношении условнорефлекторной деятельности в наших опытах с резерпином на собаках), а усиление процесса активного торможения (184) оказывает известное регулирующее влияние на сильно стимулирующий эффект метилфенидата (аналогично тому, что мы наблюдали при условнорефлекторной деятельности в наших опытах с амфетамином на собаках). Интегральным результатом всех этих эффектов центрофеноксина является его регулирующее влияние на действие нескольких испытанных нами нейротропных веществ, что проявляется в оживленной локомоторной активности и в значительном сглаживании резких сдвигов как в направлении чрезмерной стимуляции, так и в направлении торможения. Особенно ярко этот регулирующий эффект центрофеноксина проявляется в дневных группах, когда на фоне низкой спонтанной локомоторной активности различия в эффектах испытуемых веществ при применении их раздельно и в комбинации с центрофеноксином были выражены более отчетливо (рис. 19).

В ходе проведенного нами комплексного исследования фармакодинамики широко использованного в древней китайской медицине лечебного растения ж е н ь ш е н я — *Panax Ginseng, C. A. Mey* (146, 148, 149, 151, 172, 177, 183, 618, 626, 634, 641) мы исследовали влияние некоторых испытуемых препаратов женьшеня на эффекты от воздействия других фармакологически активных веществ.

На базе богатого экспериментального материала *И. П. Павлов* (135) и его ученики (*М. К. Петрова* — 199, *М. А. Усиевич* — 244, 245) обнаружили, что фармакологические вещества, влияющие на процессы возбуждения и торможения, являются чем-то вроде рычагов, с помощью которых

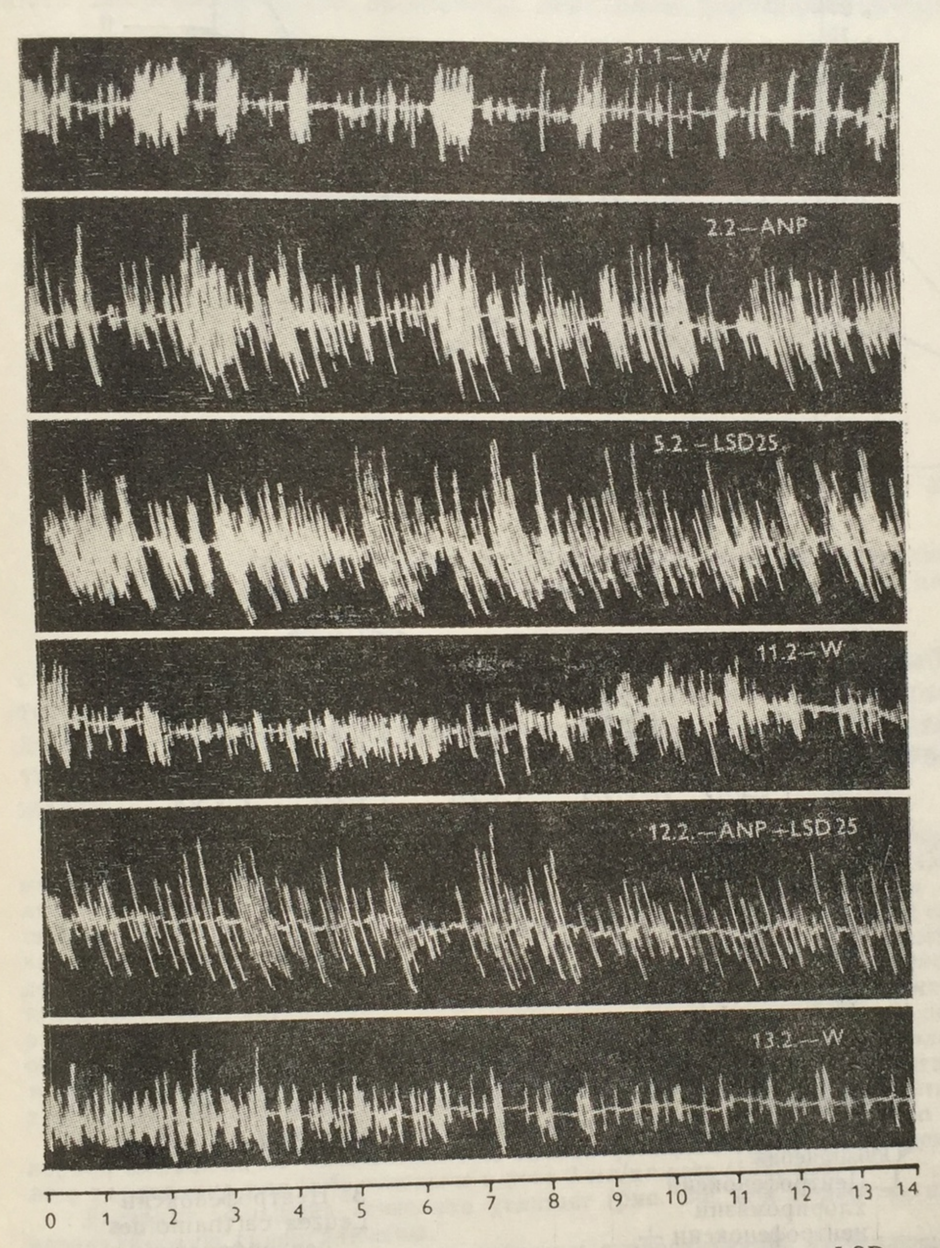
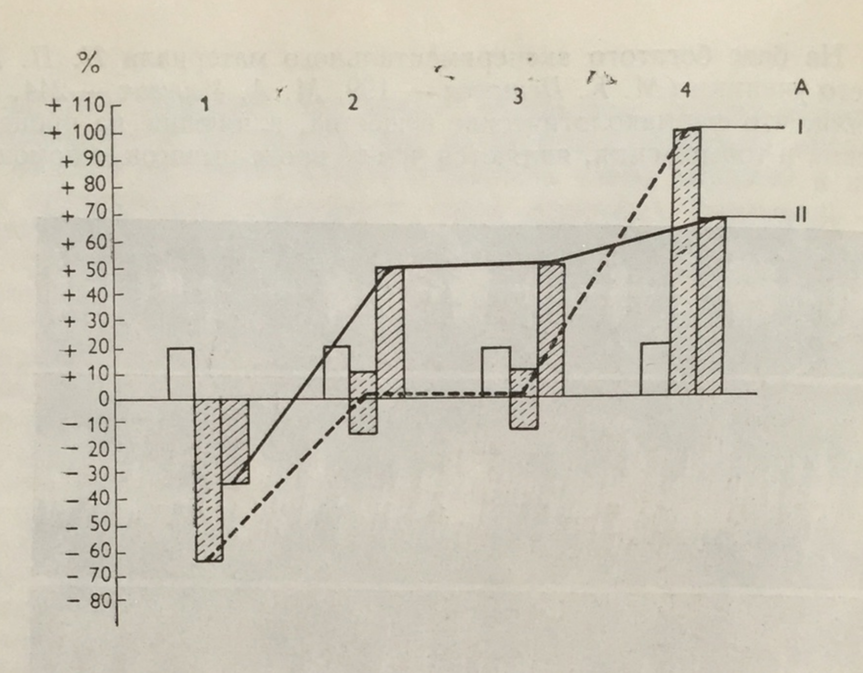


Рис. 18. Актограммы влияния комбинации центрофеноксина $+LSD_{25}$ на ночную локомоторную активность крысы. Сверху вниз: 1 — вода, 2 — центрофеноксин, 3 — LSD_{25}, 4 — вода, 5 — центрофеноксин$+LSD_{25}$, 6 — вода, 7 — время в часах.

можно регулировать нервную деятельность. Отсюда — большое значение выяснения характера изменений в нервной деятельности наступающих при одновременном или последовательном применении фармакологических



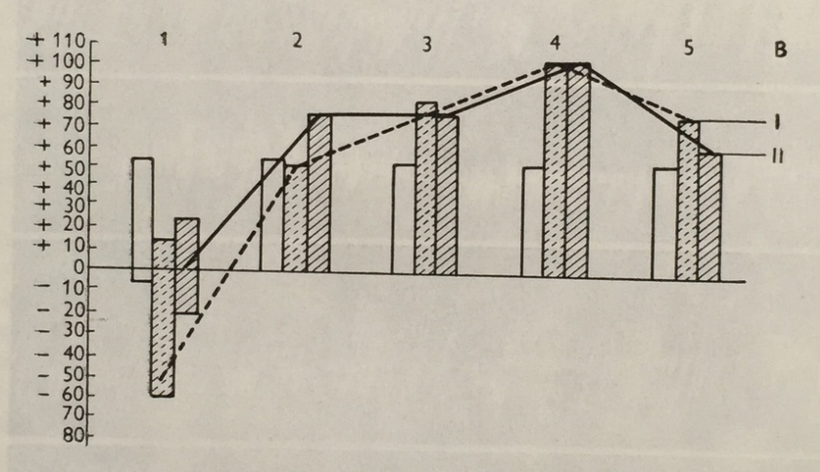


Рис. 19. Стимулирование и ингибирование локомоторной активности крыс (в % из всех опытов с данным веществом или с комбинацией)

А — *Дневные группы*

Обозначения

1. Центрофеноксин
   хлорпромазин
   центрофеноксин +
   хлорпромазин
2. Центрофеноксин
   Panax Ginseng
   центрофеноксин +
   Panax Ginseng

В — *Ночные группы*

3. Центрофеноксин
   Leuzea carthamoides
   центрофеноксин +
   Leuzea carthamoides
4. Центрофеноксин
   метилфенидат
   центрофеноксин +
   метилфенидат
5. Центрофеноксин, LSD_{25}, центрофеноксин + LSD_{25}

Пунктиром (I) обозначен эффект исследованных веществ при их применении по отдельности, а плотной линией (II) — при применении в комбинации с центрофеноксином.

средств с более или менее противоположным влиянием на нервную систему.

Проведенное нами исследование влияния женьшеня на высшую нервную деятельность с помощью методики условных рефлексов дало возможность впервые описать вызванное действием фармакологического веще-

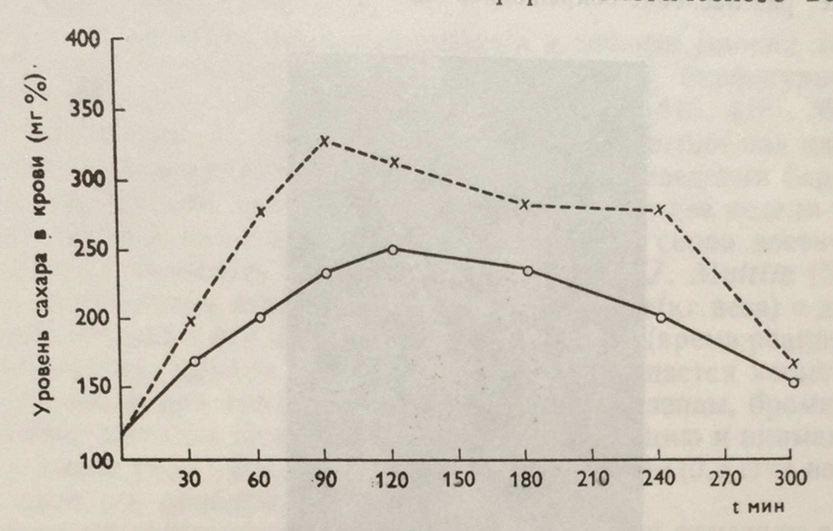


Рис. 20. Кривая гликемии после введения адреналина. Плотная линия — на фоне действия женьшеня. Пунктир — контроль.

ства одновременное стимулирование активных процессов возбуждения и торможения в коре. Этот факт представил в особом свете вопрос о взаимодействии женьшеня с наркотическими и снотворными средствами, угнетающими как процесс возбуждения, так и процесс активного торможения.

Самым общим выводом из этих опытов является необходимость подчеркнуть невозможность схематизирования взаимодействия женьшеня с наркотиками. Оказалось, что активные компоненты женьшеня, характеризующиеся своеобразным стимулирующим действием на высшие отделы центральной нервной системы, в ряде случаев не показывают антинаркотического эффекта. Кроме того, в тех случаях, когда женьшень действует антинаркотически, оказываемое им влияние на вызванные действием наркотиков изменения изучаемых биохимических показателей не было однотипным. Это еще раз подтверждает правоту поддерживаемого *С. Я. Арбузовым* (7) экспериментально обоснованного тезиса, что для объяснения действия наркотиков и аналептиков и их взаимного антагонизма необходимо учитывать все многообразие физиологических и биохимических реакций живого организма, а не только любой отдельно взятый факт.

В опытах на кроликах было прослежено влияние водно-спиртного экстракта из корней женьшеня на гипергликемию, вызванную при подкожном введении 0,2 мг/кг веса адреналина или 20% глюкозы в дозе 3 мл/кг веса (149, 620).

Экстракт женьшеня отчетливо угнетает (рис. 20) или полностью предупреждает адреналиновую гипергликемию.

Женьшень тоже препятствует развитию гипергликемии, наступающей после вливания глюкозы, однако, меньшей степени.

В серии опытов на крысах с применением метода оборонительных условных рефлексов было обнаружено, что женьшень обеспечивает активность подпороговых доз амфетамина.

Мы получили интересные результаты от комбинированного действия женьшеня и ацетилхолина на изолированную прямую мышцу живота лягушки.

Оказалось, что женьшень в самой низкой, из вызывающих максимальное мышечное сокращение, концентраций, в комбинации с ацетилхолином в пороговой концентрации

(в отношении его стимулирующего мышечного сокращения эффекта) приводит к резкому потенцированию эффектов (рис 21).

При комбинировании ацетилхолина и женьшеня в пороговых концентрациях также можно наблюдать потенцирование эффектов — эффект сокращения мышц, а также максимальное мышечное сокращение наступает раньше, причем последнее сильнее выражено, расслабление сокращенной мышцы значительно замедляется.

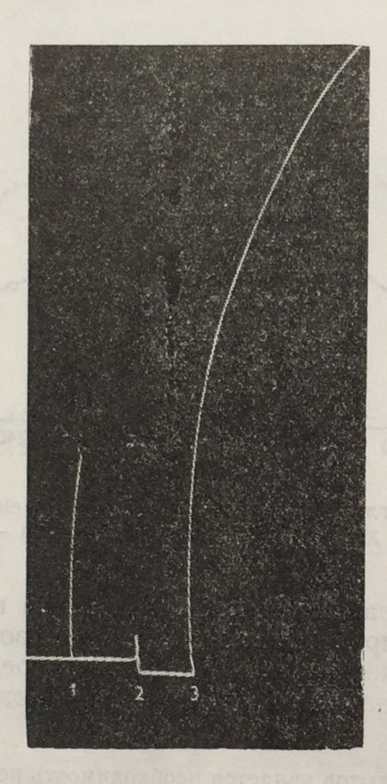


Рис. 21. Прямая мышца живота лягушки. Потенцирование действия пороговой дозы ацетилхолина женьшенем. 1 — 8 ч. 40 мин. — женьшень (сухая субстанция) 1 : 200, отмыв; 2 — 10 ч. 40 мин. — ацетилхолин 1 : 5 000 000, отмыв, 3 — 11 ч. 5 мин. — женьшень 1 : 200+ацетилхолин 1 : 5 000 000.

В опытах, проведенных для выяснения комбинированного действия хлорпромазина и амфетамина на включение ^{35}S-метионина в цитоплазму (188, 644), в большинстве случаев эффект комбинации не являлся суммой эффектов от каждого соединения, в нем преобладал эффект от действия одного или другого из партнеров. Бывали случаи, когда наблюдались и вовсе своеобразные эффекты. Например, в одном из опытов на мышах хлорпромазин в использованной дозе не оказал влияния на включение ^{35}S-метионина в мозг, амфетамин усилил включение, а комбинированное действие хлорпромазина и амфетамина угнетало процесс включения.

Большое практическое значение, особенно в связи с проблемами транспорта, имеют исследования с целью выяснения интерференции действия алкоголя и различных лекарств (167 773, 806).

В опытах на здоровых добровольцах студентах (387), используя множество тестов, было установлено, что относительно небольшие дозы алкоголя в комбинации с также сравнительно малыми дозами барбитуратов приводят к длящемуся много часов серьезному нарушению общего состояния с характером тяжелого опьянения.

С другой стороны, предварительная обработка в течение многих дней подопытных животных (кроликов, мышей) алкоголем или барбитуратом приводит к ускорению дезинтоксикации следующей дозы (415, 416). Морские свинки в продолжении 14 дней получали раствор алкоголя как единственную жидкость. Последующие интраперитонеальные введения барбитуратов отчетливо сократили длительность наркоза. Через две недели после прекращения приема алкоголя эффект барбитуратов снова достигал обычных контрольных значений (424). *M. Linnoila* и *M. J. Mattila* (548) обнаружили, что комбинация этилового спирта (0,5 и 0,8 г/кг веса) с диазепамом (5 и 10 мг) ухудшает все исследованные параметры (время реакции, координация, внимание), причем субъективно это не ощущается испытуемыми. Прием в 16 часов дня гипнотиков (нитразепам, диазепам, бромизовал) в дозах, эффект которых на время реакции, координацию и внимание затухает на следующее утро к 8 ч., в комбинации с алкоголем (0,5 г/кг веса) отчетливо ухудшает все прослеживаемые параметры.

Наши экспериментальные исследования (194) на крысах показали различия в эффектах, получаемых от взаимодействия алкоголя с различными наркотиками. Так, в зависимости от дозы алкоголь вызывал удлинение и углубление гексобарбиталового и тиопенталового наркоза в различной степени. После однократного приема алкоголя (0,5 мл/100 г веса/10, соотв. 50%), гексобарбитал натрия (80 мг/кг веса) вызывает наркоз длительностью 122±21 минута, соотв. 267±31 мин. Продолжительность наркоза под действием только гексобарбитала в той же дозе составляла 65±12 мин. Тиопентал натрия (40 мг/кг веса) в комбинации с равной дозой вышеуказанными дозами алкоголя вызывает наркоз длительностью 94±8, соотв. 149±8 мин., при длительности наркоза, вызванного только одним тиопенталом в такой же дозе — 26±6 мин. (рис. 22).

При хроническом введении алкоголя животным (в течение 120 дней, 15% спирт ad libitum) удлинение наркотических эффектов от испытуемых барбитуратов было выражено значительно слабее. В вышеуказанных дозах гексобарбитал вызывал наркоз длительностью 97±27 мин., а тиопентал — длительностью 49±8 мин.

В отличие от наблюдаемых явлений при барбитуровом наркозе, вызванный пропанидидом — Epontol (60 мг/кг веса), совсем краткий наркоз (1—3 мин.) не удлинялся ни в случае однократного введения алкоголя (в вышеуказанных дозах), ни в условиях экспериментального хронического алкоголизма у крыс.

В литературе имеются сообщения об экспериментальных исследованиях и клинических наблюдениях, убедительно указывающих на взаимное потенцирование эффектов от алкоголя и транквилизаторов, нейролептиков, антидепрессантов (323, 388, 421, 522, 732).

Наши исследования с различными нейролептиками и транквилизаторами (194), подобно наблюдениям за действием наркотиков, также показали отсутствие однотипности в связи с влиянием алкоголя (опыты на белых мышах). Об изменениях в эффекте нейролептиков и транквилизаторов су-

дили по изменениям в снятом нейрофармакологическом скрининге (по методу *S. Irwin* и *N. Smith*). Доза испытуемых лекарств составляла $^1/_5$ LD_{50}. Алкоголь (50%) вводили перорально в дозе 0,5 мл/100 г веса. Были поставлены, также, опыты на мышах, которые в продолжение 3—4 месяцев ежедневно получали алкоголь по 0,5 мл 15% на 100 г веса. В острых

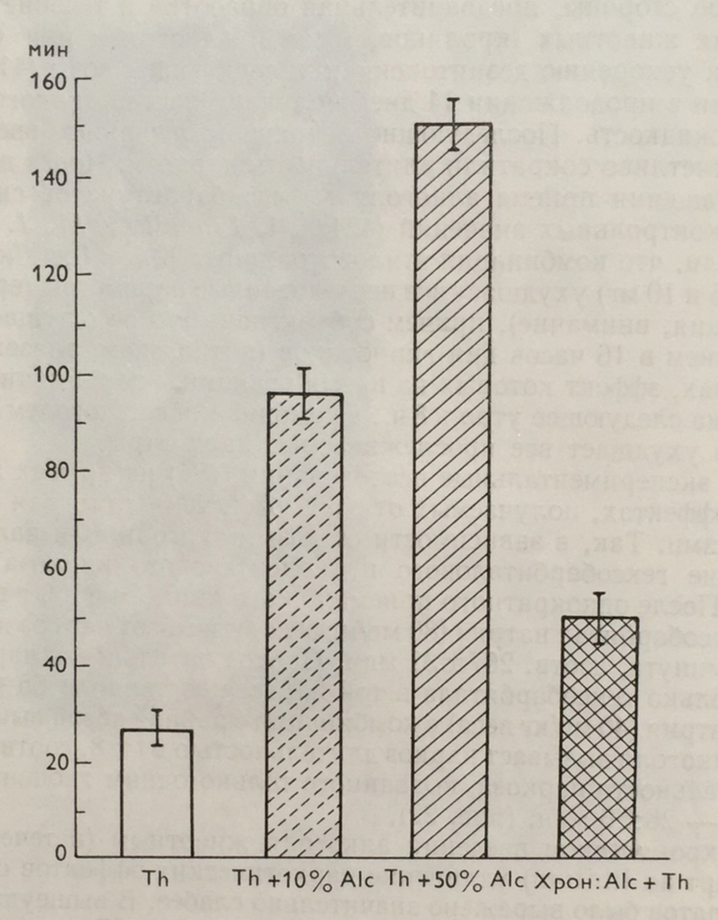


Рис. 22. Вызванное алкоголем удлинение тиопентал-натриевого наркоза. Первый столбец — тиопентал-натрия (40 мг/кг); второй столбец — тиопентал-натрия+0,5 мл/100 г 10% алкоголя; третий столбец — тиопентал-натрия+0,5 мл/100 г 50% алкоголя; эффект тиопентала-натрия при хронической обработке крыс алкоголем.

опытах алкоголь усиливал нейролептический эффект и токсичность прометазина, галоперидола и хлордиазэпоксида. Снижался нейролептический эффект таксилана и гидроксизина, эффект тиопроперазина оставался неизменным, а одновременно с ингибированием действия тиоридазина повышалась его токсичность. В опытах на мышах с ежедневным введением алкоголя в продолжение нескольких месяцев эффект тиопроперазина, прометазина и тиоридазина был аналогичным у опытных и контрольных мышей. Эффект хлордиазэпоксида был потенцирован, а эффект таксилана — снижен.

Было исследовано также влияние алкоголя (10% и 50%-ый спирт в дозе 0,5 мл/100 г веса) на действие отдельных представителей некоторых групп противосудорожных средств: из ряда барбитуратов — фенобарбитал, назначаемый для лечения больших припадков; из ряда оксазолидина — триметадион (тримедал), применяемый для лечения малых припадков; из сукцимидов — этосукцимид (заронтин), также используемый для лечения малых припадков. Четвертым препаратом был карбамазепин (тегретол) — применяемый в клинических условиях главным образом для лечения психомоторной эпилепсии. Доза всех используемых лекарств составляла $^1/_5$ LD_{50}.

Эффект от комбинации алкоголя с фенобарбиталом и алкоголя с тегретолом был испытан при электрошоке, а двух других комбинаций — при кардиазоловом шоке (80 мг/кг веса, интраперитонеально). Введение одного только алкоголя в острых опытах снижало смертность от вызванных кардиазолом судорог (с 83 на 33%), а в хронических опытах повышало порог электровозбудимости. В острых и особенно в хронических опытах алкоголь потенцирует предупреждающее действие фенобарбитала на электросудороги, тогда как в комбинациях с тегретолом этот эффект алкоголя был выражен гораздо слабее. При разовом введении комбинация „алкоголь — тримедал" показала выраженное потенцирование противосудорожной активности, в то время как у животных, которые длительное время получали только алкоголь, противосудорожный эффект тримедала был только слегка повышен. При этом необходимо отметить, что как в острых, так и в хронических опытах более выраженным был потенцирующий эффект малых доз алкоголя. При заронтине мы наблюдали обратные эффекты — алкоголь снижал противосудорожную активность заронтина.

Наши результаты экспериментального испытания взаимодействия алкоголя с принадлежащими к различным химическим группам и с различным механизмом действия наркотическими, транквилизирующими и противосудорожными лекарствами, показыват значительное разнообразие эффектов — в большинстве случаев алкоголь потенцировал, однако в некоторых случаях снижал или вообще не оказывал влияния на эффекты исследуемых фармакологических веществ. Эти результаты обязывают расширять исследования для вскрытия механизмов, по которым осуществляется взаимодействие между алкоголем и принадлежащими к различным группам наркотическими, транквилизирующими и противосудорожными лекарствами.

При комбинированном применении а л к о г о л я с принадлежащими к различным химическим и фармакологическим группам лекарствами с прессорным и гипотензивным действием, также были установлены интересные взаимодействия в отношение влияния на д а в л е н и е к р о в и (193).

Весьма важными с токсикологической точки зрения являются развивающиеся (в результате интерференции действия алкоголя и других медикаментов) реакции, напоминающие дисульфирамовые эффекты. Приводятся данные о том, что эти реакции протекают с повышенным содержанием ацетальдегида в крови. Реакции подобного характера наблюдались при приеме алкоголя больными, которых лечили оральными антидиабетическими препаратами группы сульфанилурейных соединений (карбутамид, толбутамид, хлорпропамид — 337, 338). Аналогичные реакции наблюдались

и при комбинированном действии алкоголя с ненаркотическими анальгетиками — феназон (антипирин), аминофеназон (амидофен). а также и с комбинированными препаратами, содержащими эти анальгетики такими, как саридон, гардан, цибальгин, иргапирин и пр. (536).

С практической точки зрения важным является подчеркнутый *Fr. Hauschild* (473) факт, что в Carbo medicinalis может содержаться цианамид кальция, который при принятии больших доз активированного угля, резорбируется в количествах, которые длительный период времени определяют невыносимость алкоголя с характером дисульфирамовой нетолерантности.

Наблюдались тяжелые явления нетолерантности и при приеме алкоголя лицами, которых лечат гидразидом изоникотиновой кислоты (Rimifon — 476, 601, 695). Интересными являются результаты исследований *G. Šeidel* и *K. Šoehring* (701) относительно механизма осуществления изложенных взаимных потенцирований эффектов алкоголя и большого числа медикаментов. Изучая в опытах на собаках влияние большого числа лекарств группы гипнотиков, транквилизаторов, нейролептиков, антидепрессантов, антиэпилептиков, ненаркотических анальгетиков, анестетиков на расщепление алкоголя, *Šeidel* и *Soehring* в отличие от других авторов, не обнаружили никаких статистически достоверных изменений. Это дает основание допустить, что эффекты потенцирования не обусловливаются элементарными изменениями в биотрансформации алкоголя.

В терапии гипертонической болезни широко используется комбинация салидиуретиков со специфическими антигипертензивными средствами (резерпин, гуанетидин, α-метил-допа, ганглиоблокаторы, гидразинофталазины). Основным детерминирующим потенцирующее действие салидиуретиков фактором является наступающее (в результате снижения содержания натрия в стенках артериол) падение реактивности сосудов на действие эндогенных прессорных веществ.

С другой стороны, нужно иметь ввиду, что гипокалиемия, вызванная салуретиками, усиливает действие дигиталисовых глюкозидов и требует уменьшения их дозировки.

Заслуживает внимания следующий интересный факт: как хлоротиазид, так и спиронолактон, повышают экскрецию Na, Cl и K; при комбинированном их применении, однако, они взаимно блокируют свой эффект на K, в результате чего экскреция калия снижается.

Эффект терапии антигипертоническим средством (гуанетидин, α-метилдопа) можно снять малыми дозами симпатомиметиков (например, анорексигеника).

Исходя из положения, что в настоящее время медикаментозное лечение гипертонической болезни, как правило, совершается посредством комбинирования двух или более фармакологических веществ, мы испытали экспериментально комбинированные эффекты изучаемых нами оригинальных химических соединений или природных продуктов, которые проявляли гипотензивную активность. Основанием для подобного исследования послужила возможность получения выраженного гипотензивного эффекта от меньших доз компонент в комбинации, что снизило бы риск от побочных и токсических эффектов. Мы исследовали комбинации вератрум-алкалоидной фракции с андромедотоксином и морфолиноэтилового производного глютетимида с тем же производным метилфенобарбитала.

Вопреки нашим ожиданиям, комбинированное применение гермериновой вератрум-алкалоидной фракции и андромедотоксина — природных соединений, обладающих исключительно сильным гипотензивным действием (однако и большой токсичностью), дало значительно более слабый гипотензивный эффект, чем гипотензивный эффект, который получается при самостоятельном использовании идентических доз каждого из двух фармакологических соединений (643).

Очевидно, гермериновая вератрум-алкалоидная фракция и андромедотоксин в отношение своего гипотензивного эффекта находятся в антагонистических взаимоотношениях, по причине чего их комбинированное применение с терапевтической точки зрения было бы нерациональным.

Известно, что как барбитураты, так и глютетимид играют роль индукторов энзимов микросомной фракции клеток печени. Это детерминирует более быструю биотрансформацию обоих веществ при их комбинированном применении, а оттуда — и снижение эффектов их действия.

Имея ввиду, однако, уже описанные существенные изменения, которые наступают в фармакологической характеристике глютетимида и барбитуратов, после присоединения к их молекуле морфолино-этилового радикала, мы допустили возможность наступления изменений и в микросомно-энзиматической активности этих соединений, изменений, которые создали бы более благоприятные условия для комбинированного применения морфолино-алкиловых производных глютетимида и барбитуратов.

У нас было основание ожидать, что комбинация морфолино-этиловых производных глютетимида с метилфенобарбиталом (проминал) может быть весьма рациональной при определенных терапевтических показаниях. Морфолино-этиловое производнсе глютетимида характеризовалось кратковременным гипотензивным и выраженным спазмолитическим эффектом, обусловленным преимущественно гладкомышечным, а также и умеренным антисеротониновым, ганглиоблокирующим и холинолитическим действием. Это действие морфолино-этилового производного глютетимида, повидимому, является главным фактором в его защитном эффекте в отношении развития экспериментальных резерпиновых язв у крыс. Кроме этих свойств, морфолино-этиловое производное глютетимида характеризуется также стимулирующим влиянием на дыхание и антиаритмическим действием.

Морфолино-этиловое производное проминала дает выраженный гипотензивный эффект, обусловленный преимущественно его ганглиоблокирующим действием, в дополнении с более слабо выраженным холинолитическим и непосредственным действием на гладкие мышцы. Этому соединению также присуще антиаритмическое действие.

Принимая во внимание выгодно дополняющиеся действия этих двух соединений, мы сочли целесообразным испытать их комбинированный эффект на давление крови (642).

Было обнаружено, что комбинированное применение обоих соединений в дозе 5 и 10 мг/кг веса приводит к усилению гипотензивного эффекта и к увеличению его продолжительности.

Антиаритмическое действие обоих соединений при их комбинировании проявляется даже в дозах, которые, используемые раздельно, не всегда снимают аритмию.

С помощью радиоизотопного индикаторного метода мы смогли получить интересные результаты о взаимодействии различных фармакологических веществ, преимущественно нейротропного действия, в отношении их влияния на метаболизм иода в щитовидной железе (156, 158, 602, 633, 636, 643). Исследуемые фармакологические вещества применялись разово или многократно преимущественно интраперитонеально, в отдельных случаях перорально. Радиоактивный иод с активностью 5 μCi на 100 г веса вводился также интраперитонеально, однократно. Опиты проводились на белых мышах.

В самом общем смысле полученные экспериментальные данные показывают, что комбинированное применение двух фармакологических веществ с различными влияниями на регистрируемое явление может быть причиной „парадоксальных" по своему характеру эффектов.

Для иллюстрации приведем несколько примеров. В использованной дозе (12,5 мг/кг веса, перорально) центральный стимулятор метилфенидат (риталин) не влиял на прослеживаемый показатель. После введения неоэзерина (0,2 мг/кг веса, интраперитонеально), спустя 24 ч после введения ^{131}I, гамма-активность щитовидной железы была на 11,6% выше гамма-активности щитовидных желез контрольных крыс. При комбинированном применении неоэзерина с метилфенидатом этот эффект антихолинэстеразного препарата на щитовидную железу снимался. Это действие метилфенидата можно было бы связать с тем, что этот центральный стимулятор детерминирует функционирование механизмов, обеспечивающих освобождение органического иода из щитовидной железы. Так как этот эффект наблюдается только в комбинации метилфенидата с соединением (в данном случае — неоэзерин), которое обусловливает повышенное накопление ^{131}I в щитовидной железе в течение 24 часов, следовало бы считать, что насыщение щитовидной железы иодными соединениями является предпосылкой для проявления освобождающего эффекта метилфенидата на щитовидную железу.

Этот своеобразный, по существу регулирующий эффект метилфенидата на функцию щитовидной железы наблюдается и при комбинированном применении метилфенидата с хлорпромазином (5 мг/кг веса) и с атропином (5 мг/кг веса). Можно было бы допустить, что под влиянием корково-подкоркового стимулятора метилфенидата регулирующая функция гипоталамо-гипофизарной системы на щитовидную железу улучшается.

Аналогичным способом можно было бы объяснить и значительно меньшее количество остающегося в щитовидной железе ^{131}I спустя 24 часа после его введения при комбинировании эзерина (детерминирующего почти в два раза более высокую гамма-активность щитовидной железы по сравнению с контролем через 24 часа после введения ^{131}I) с кофеином. В этом случае предполагаемая регулирующая роль выполняется центральным стимулятором—кофеином.

Особый интерес представляют следующие парадоксальные эффекты: в условиях проводимых нами опытов как хлорпромазин, так и атропин повышают содержание ^{131}I в щитовидной железе (на 11,2, соотв. 11,3%). При их комбинированном применении, однако, отсутствует какое бы то ни было повышение. Аналогичное положение наблюдается и при серотонине и метисергиде, при люминале натрия и эзерине, а при неоэзерине и атропине кумулирующий эффект обоих веществ, известных как классические антагонисты (повышение процента отсчитанных импульсов от щитовидной железы на 11,6, соотв., 11,3%), заменяется диаметрально-противоположным действием комбинации — уровень йода в щитовидной железе оказывается сниженным (на 13,2%).

Результаты этих опытов позволяют нам искать новые пути к усилению продукции гормонов щитовидной железы (при комбинированном применении фармакологических веществ, увеличивающих содержание иода в щитовидной железе, с фармакологическими веществами, облегчающими освобождение щитовидной железы от иодных соединений).

Были изучены также эффекты некоторых α- и β-адреностимуляторов и блокаторов и их комбинации на динамику иода в щитовидной железе.

Если толазолин повышает как общую, так и белковую плазменную активность, то ни норадреналин при раздельном использовании, ни комбинация норадреналин + толазолин не обусловили повышения значений плазменного и связанного с белками ^{131}I по сравнению с соответствующими значениями у контрольных животных. Принимая во внимание факт, что общая активность плазмы крыс, которым давали толазолин, значительно более превышала общую активность плазмы у контрольных крыс, чем связанную с белками активность, при наличии повышенного поглощения ^{131}I в щитовидных железах этой группы подопытных крыс, следует вывод, что толазолин, наряду с известным стимулированием, вызывает и некоторые нарушения в процессе органифицирования поглощенного щитовидной железой иода. Этот эффект толазолина полностью элиминируется при его комбинированном применении с норадреналином (адренергическим средством, которое в условиях этих опытов не вызывает значимых изменений исследуемых показателей).

При β-адренергических веществах получается следующее парадоксальное положение: в конце опытного периода — на 48-ой час, при отчетливо повышенной — по сравнению с контролем — активностью щитовидных желез у крыс, получающих β-адреноблокатор пропранолол, и при умеренно повышенной активности щитовидных желез крыс, получающих β-адреностимулятор изопреналин, активность щитовидных желез экспериментальных животных, подверженных комбинированному воздействию изопропилнорадреналина и пропранолола, не только не соответствовала суммарному эффекту обоих веществ, но была менее активности, регистрированной при изолированном применении изопропилнорадреналина. Иначе говоря, эти два фармакологических вещества, обладающие в общем, противоположными эффектами, несмотря на то, что в отношение показателя — влияние на метаболизм иода в щитовидной железе — оказались с однонаправленным действием, при комбинированном применении снова входят в антагонистические взаимоотношения.

Принимая во внимание факт, что у крыс, которым вводили изопропилнорадреналин, связанный с белками плазмы ^{131}I оказался значительно сниженный , а у крыс, которые получают пропранолол — увеличен, причину обнаруженного отсутствия изменения по сравнению с контрольными опытами в уровне связанного с белками плазмы иода у животных, подверженных комбинированному воздействию β-адреностимулятора и β-адреноблокатора, следует искать не в отсутствии эффектов, а в последствиях антагонистического взаимодействия обоих исследуемых веществ.

Мы наблюдали интересное взаимодействие и при комбинированном применении различных биологически активных веществ на взвесь из изолированных м и т о х о н д р и й (155, 627).

В митохондриях функциональные и морфологические характеристики по сути делу интегрированы. Мембраны митохондрий являются интересным объектом исследования, так как любое структурное изменение очевидно тесно связанно с определенными обменными изменениями. Для митохондрий такой, на первый взгляд элементарный структурный показатель, как изменение объема, по своему значению нельзя сравнивать, например, с изменениями в объеме эритроцитов. Морфологически, функционально и химически митохондрии являются высоко дифференцированными клеточными органеллами и не могут, подобно эритроцитам, рассматриваться как миниатюрные осмометры.

За последние годы предметом экспериментальных исследований в различных аспектах являются влияния различных биологически активных веществ на набухание митохондрий.

Особый интерес, ввиду отсутствия исследований в этой области, представляло бы выяснение возможности наблюдения „парадоксальных" эффектов фармакологических комбинаций и в отношение такого показателя как изменение проницаемости мембран митохондрий.

В проведенных нами опытах мы использовали взвесь из митохондрий, полученных путем дифференциального центрифугирования гомогената печени крыс. В качестве среды для инкубирования митохондрий мы исполь-

зовали трис-сахарозный раствор (pH 7,4). Объективным критерием набухания митохондрий служили изменения оптической плотности. При помощи связанного с фотометром самопишущего аппарата автоматически вычерчивалась кривая изменения значений экстинкций в продолжении 10 минут.

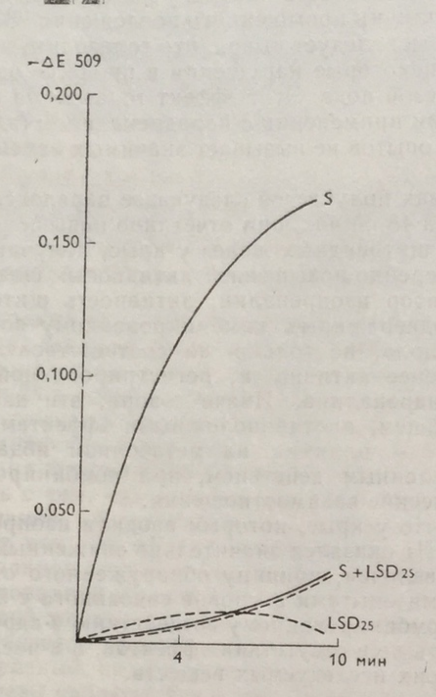


Рис. 23. Блокирующее действие LSD_{25} на вызванное серотонином набухание митохондрий. На оси ординат — отрицательные значения экстинкции, полученные после вычитания контрольных значений и выражающие понижение оптической плотности. S — серотонин 1.10^{-5}; $LSD_{25}.10^{-4}$; $S+LSD_{25}$—серотонин $1.10^{-5}+LSD_{25}1.10^{-4}$.

В большом количестве опытов с серотонином (Serotonin creatinine sulfate), при концентрациях в среде от 1.10^{-4} до 1.10^{-9} нами установлено, что этот биогенный амин вызывает набухание изолированных митохондрий, сильнее всего выраженное при высоких концентрациях (1.10^{-4}). Факт, что это набухание наступает не сразу, а после известного латентного периода, говорит против его возможного объяснения как результата осмотического эффекта.

Серотониновые антагонисты Déséril (UML 491) в концентрациях 5.10^{-4} и 5.10^{-5} и Psilocybin в концентрациях $1,7.10^{-4}$ и 1.10^{-5} не вызывали изменений в объеме митохондрий (если сопоставить с изменениями в объеме митохондрий контрольных опытов) или даже под их влиянием митохондрии слегка контрактировались. Диэтиламид лизергиновой кислоты (LSD_{25} substance) в концентрации 1.10^{-4} до 1.10^{-8} в одних из опытов вызывает легкое сжатие митохондрий, а в других — легкое набухание.

При комбинированном применении серотонина с некоторыми из его антагонистов, эффект набухания серотонина на митохондриях уже оказывался полностью блокированным. Следует подчеркнуть, что в этом случае

речь идет не о каком-то простом суммировании эффектов с положительным и отрицательным знаком. В случаях, когда серотониновые антагонисты сами вызывали аналогичное серотонину легкое набухание митохондрий, результатом комбинации „серотонин-серотониновый антагонист“ опять было резкое блокирование серотонинового эффекта (рис. 23).

Адреналин в используемой нами концентрации (1.10^{-4} адреналин-база) вызывал медленно развивающееся (следовательно не осмотического характера) набухание митохондрий. Адренолитик фентоламин (режитин) в применяемой нами концентрации (1.10^{-4}) не оказал никакого воздействия на объем митохондрий, тогда как дигидроэрготамин в концентрации 5.10^{-5} вызывал легкое набухание митохондрий. При комбинированном применении адренолитик фентоламин полностью блокирует эффект набухания митохондрий от адреналина, тогда как при комбинации адреналина с адренолитическим веществом дигидроэрготамин получилась суммация эффектов.

Для более полной иллюстрации весьма широкого своеобразия, а в некоторых случаях и кажущейся парадоксальности в эффектах веществ с известной фармакодинамикой на набухание митохондрий, мы позволим себе привести еще два примера:

В большом числе опытов подтвердились известные литературные данные (211), что гистамин (в наших опытах — в концентрациях от 1.10^{-4} до 1.10^{-9}) и тироксин (в наших опытах в концентрациях от 1.10^{-5} до 1.10^{-9}) вызывают набухание митохондрий.

В качестве „парадоксов“ здесь явились эффекты гистамина в концентрации 1.10^{-9}М, при которой вместо набухания наблюдалось сжатие митохондрий (рис. 24) и эффекты от комбинирования тироксина с гистамином, при котором в некоторых случаях вместо суммирования эффектов набухания, получалось их блокирование (рис. 25).

Приведенные результаты одной части наших опытов, относящихся к влиянию различных фармакологических веществ на набухание митохондрий, позволяют сделать несколько выводов самого общего характера. Оказалось, что вещества, известные как типичные антагонисты по своей фармакодинамике, могут не обладать антагонистическим эффектом на физико-химические и биохимические процессы, лежащие в основе набухания митохондрий.

Несмотря на это, однако, оказалось, что комбинированное применение некоторых из этих веществ (серотонин и его антагонисты; адреналин и фентоламин; гидрокортизон и альдостерон) дает возможность проявления заново антагонизма их действия и в отношение такого показателя, как набухание митохондрий. Следовательно, независимо от природы непосредственно проявляемых эффектов эти вещества сохраняют антагонизм в отношение влияния на реактивность (в самом общем смысле этого понятия) соответствующих митохондриальных структур. В других случаях, однако, как, например, при адреналине и дигидроэрготамине, отсутствует какое бы то ни было антагонистическое влияние на процессы, обусловливающие набухание митохондрий.

Заслуживает внимания, также тот факт, что вещества, между фармакодинамикой которых нельзя провести ту или иную параллель и которые могут оказывать качественно одинакоеое влияние на набухание митохондрий (гистамин и тироксин), при комбинированном применении в некото-

рых случаях могут проявлять „парадоксальные" эффекты (полное взаимное блокирование действия на набухание митохондрий).

И, наконец, здесь следует подчеркнуть, что влияние фармакологических веществ на проницаемость мембран митохондрий во многих случаях ка-

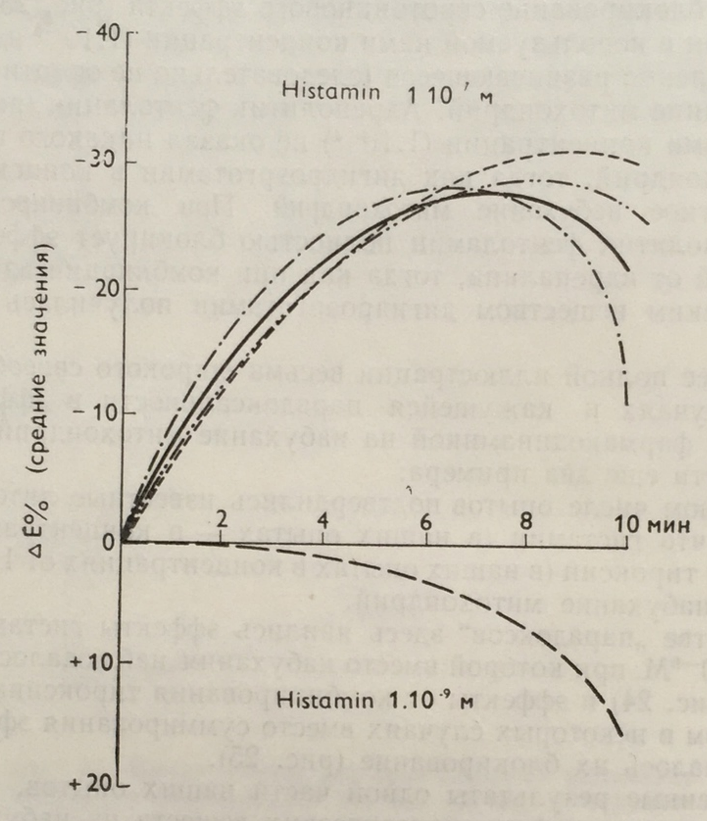


Рис. 24. „Парадоксальный" сократительный эффект гистамина в высоких разведениях на изолированные митохондрии (контрольные значения экстинкции вычтены), обозначения как на рис. 23.

чественно отличается от их влияния на капиллярный и клеточный пермеабилитет (результаты опытов с адреналином и $CaCl_2$).

Короткие обобщающие примечания. Изложенный экспериментальный материал убедительно показывает, насколько трудным может оказаться предвидение интегрированного эффекта от взаимодействия в организме даже только двух фармакологических веществ. Ряд приведенных экспериментальных данных показывает, насколько существенным может быть влияние „индифферентных" в отношении прослеживаемого показателя компонент в фармакологической комбинации — на тот или иной конкретный фармакологический эффект. (Часть опытов по прослеживанию влияния некоторых нейротропных веществ на поглощение ^{131}I щитовидной железой, опытов, целью которых было выяснение влияния центрофеноксина на оказываемые различными психофармакологическими препаратами эффекты на локомоторную активность у крыс и пр.) При этом в одних случаях „индифферентный" партнер потенцирует эффект активной составляющей комбинации, в других он частично или полностью

угнетает его. Были представлены также экспериментальные данные, которые позволяют рассматривать „индифферентный" агент как своеобразный „дискриминатор". Так, например, в ходе опытов, в которых прослеживалось влияние различных психофармакологических веществ на двигательную

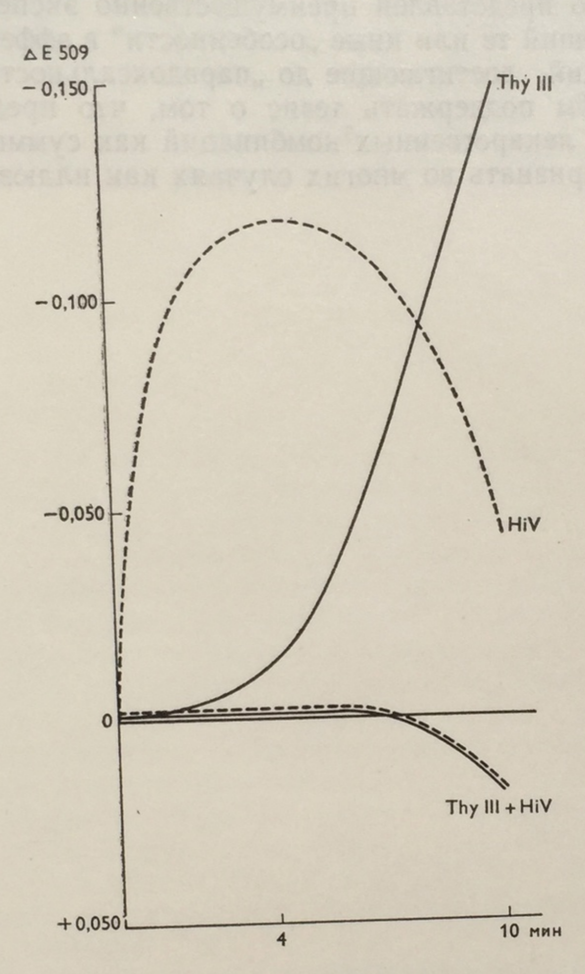


Рис. 25. Взаимное блокирование вызванного тироксином и гистам ном набухания изолированных митохондрий (контрольные значения экстинкции вычтены). Обозначения как на рис. 23.
Thy III — тироксин 1 . 10^{-7}; HiV — гистамин 1 . 10^{-8}.

активность крысы, центрофеноксин, вероятно, в результате своих своеобразных влияний на центральную нервную систему, принимая на себя роль „адаптогенного" фактора, детерминировал „срезывание" как плюсовых, так и минусовых пиков в двигательной активности крыс. Были приведены и экспериментальные данные об истинно „парадоксальных" влияниях со стороны „индифферентной" компоненты на интегральный эффект от фармакологической комбинации.

Конечно, преобладание в изложенных экспериментах результатов со сдвигами от ожидаемых по правилам элементарной логики интегральных эффектов фармакологических комбинаций не означает, что в этой области „алогичное" стало, так сказать, закономерным явлением. Нет сомнений

(примеры в этом направлении можно найти и в изложенном экспериментальном материале), что в большинстве случаев преобладают феномены известных синергических и антагонистических взаимоотношений между компонентами фармакологической комбинации. И если в предшествующем изложении выборочно представлен преимущественно экспериментальный материал, показывающий те или иные „особенности" в эффектах фармакологических комбинаций, достигающие до „парадоксальности", то это сделано для того, чтобы поддержать тезис о том, что представления об ожидаемых эффектах лекарственных комбинаций как суммы эффектов их компонент, следует признать во многих случаях как иллюзорные.

ЛЕКАРСТВО, ОРГАНИЗМ,
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ
ЭФФЕКТ

ОРГАНИЗМ

ПРИНЦИПЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

За последние годы экспериментальную и теоретическую фармакологию все меньше удовлетворяют поиски ответа на вопрос: Ч т о вызывает в организме то или иное биологически активное вещество? Усилия постепенно направляются на выяснение механизмов осуществления влияния фармакологических агентов на организм, на выяснение вопроса к а к данный фармакологический агент действует в организме. В последнее время создаются условия для дешифровки этих вопросов путем все расширяющейся доступности для исследовательских целей в ы с о к о с к о р о с т н ы х ЭВМ и к в а н т о в о - х и м и ч е с к и х м е т о д о в. Эти технические и методические достижения абсолютно необходимы для обеспечения квантовой информацией об „облаках“ (*Szent—Györgyi*—727) наших знаний о молекулах, рассмотренных в биологическом аспекте. Одновременно следует подчеркнуть, что, с одной стороны, число исследований такого характера весьма мало и, с другой, они внесли небольшой вклад для понимания молекулярных и субмолекулярных механизмов фармакологического действия (793).

Вероятно, эта скудность результатов объясняется двумя группами причин. С одной стороны, это недоразумение, связанное с понятием „механизм действия“. Большая часть фармакологической литературы, отражающей вопросы „механизма действия“, фактически рассматривает фармакологические эффекты на различном уровне. Однако, по сути дела, знание механизма действия в квантово-биологическом смысле должно было бы обеспечить, так сказать, диссекцию в области межмолекулярных сил на электронном уровне. Только таким образом можно понять конкретное содержание весьма общего и туманного понятия „рецептор“. Только так можно понять химическую природу первичного фармакологического действия, которое является стартовым пунктом для целой цепи других химических и физико-химических процессов в „активированной“ под действием первичного взаимодействия между лекарством и рецептором биологической системы, процессов, в конечном счете приводящих к проявляющемуся различным способом на различных уровнях биологических систем фармакологическому эффекту.

В качестве второй группы причин несоответствия между современными техническими и методическими возможностями и достижениями в области выяснения механизма действия лекарств можно указать на широко распространенные представления об однотипности в способе связывания фармакологического агента с рецептором. Однако, гибкость взаимодействия между лекарством и рецептором позволяет предполагать участие рецептора не только с одним своим строго определенным пунктом. Очевидно, настоящий перелом в наших знаниях о механизме действия лекарств можно будет ожидать тогда, когда фармакологическая теория рецепторов включит в себя квантово-химические методы анализа химических и физико-химических взаимодействий, осуществляемых между микромолекулами (лекарства) и макромолекулами и полимерами (рецепторы).

В практике при исследовании действия лекарств на организм, мы вынуждены пользоваться д е д у к т и в н ы м м е т о д о м. Нам следует, во-первых, выяснить установление несомненной причинной связи между используемой для подопытного животного и для человека изучаемой субстанции и появляющимся биологическим эффектом. Непосредственно следующий за этим вопрос: Посредством воздействия на какую из физиологических систем, на какой орган, на какую функцию возник наблюдаемый эффект? Следующий далее фармакологический анализ позволяет все больше суживать место действия, и в конце концов во многих случаях это действие можно фиксировать в строго определенных тканевых, клеточных и субклеточных структурах. Однако, взаимодействие фармакологического вещества с живым субстратом может быть выяснено полностью только если понять характер первичного действия, т. е. на молекулярном уровне.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ, НЕ ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯМИ С РЕЦЕПТОРАМИ

Известны фармакологические вещества, вызванные в организме действия которых являются н е с п е ц и ф и ч е с к и м р е з у л ь т а т о м и х ф и з и ч е с к и х и л и х и м и ч е с к и х с в о й с т в. В качестве примера такого механизма можно привести такие осмотические диуретики, как мочевина или манитол. После их поступления в организм они фильтруются через почечные клубочки и увеличивают осмоляритет тубулярной мочи. Следовательно, вода должна реабсорбироваться против более высокого, чем обычно, осмотического градиента, ввиду чего реабсорбция протекает медленнее и получается диуретический эффект. Этот же принцип лежит в основе действия вводимых внутривенно плазмозаменителей (например — поливинилпиролидона). При острых кровопотерях или тогда, когда необходимо восстановить или поддерживать объем крови, с помощью этих осмотически активных макромолекул, остающихся в сосудистой системе, извлекается и задерживается в кровяном русле их осмотический эквивалент вода.

Действие некоторых лекарств обусловливается исключительно их кислотными или щелочными свойствами.

Важную роль фармакологических агентов могут играть субстанции, которые действуют как электронные акцепторы или доноры. Эти субстанции могут изменять нормальный ход электронного транспорта и таким образом нарушать окислительно-восстановительные процессы в биологических системах, как, например, в дыхательной цепи. Такие соединения могут играть роль факторов, декупелирующих окислительное фосфорилирование. То же самое относится и к веществам, которые служат в качестве акцепторов фосфата при окислительном фосфорилировании и таким образом превращают высокоэнергетические фосфаты в неорганические фосфаты с выделением энергии. Для веществ, принадлежащих к такому типу взаимодействия, скорость присоединения электронов, соответственно фосфатных групп, определяет величину эффекта (по Goldstein A. — 452).

Некоторые неспецифические деструктивные агенты находят применение для дезинфекционных и антисептических целей. Детергенты нарушают интегральность липопротеиновых мембран. Галогены, перекиси и другие окислители разрушают органическую материю. Принадлежащие к различным химическим группам денатурирующие вещества нарушают целостность и функциональную годность клеточных мембран, субклеточных структур и белков.

К этой группе следует причислить и ингаляционные наркотики. Существует концепция, что они растворяются в липопротеинах мембран нервной ткани и так каким то способом нарушают физиологические функции. В последнее время в основу новой теории наркоза было положено свойство ингаляционных наркотиков образовывать с водой гидратные микрокристаллы — клатраты, оказывающие стабилизирующее действие на нейронные мембраны (412, 617).

Другим способом взаимодействия лекарств является *прямое химическое взаимодействие между лекарством и малыми молекулами или ионами*. Типичным примером такого механизма действия являются хелатные соединения. Кальциево-двунатриевая соль ЭДТА связывает комплексно свободные ионы свинца в крови и в тканях и облегчает их выделение из организма. Другим терапевтическим применением хелатных соединений является использование пенициламина (β, β-диметилцистеин) для вытеснения меди из тканей при наследственном нарушении метаболизма меди, известным под названием гепатолентикулярная дегенерация, или болезнь Wilson. При этом заболевании наступает нарушение синтеза связывающего медь белка церуллоплазмина, что приводит к увеличенному накоплению свободной меди в печени и в мозге.

Повреждение этих органов можно предупредить или в известной мере устранить при многократном применении хелатного агента. Комплексно связанная медь выделяется в больших количествах с мочой (425).

$$\underset{\text{а}}{HS{-}CH(CH_3)_2{-}CH(NH_2){-}COOH} \xrightarrow{Cu^{++}} \underset{\text{б}}{\left[Cu\langle{}^{S-C(CH_3)_2}_{NH_2-CH-COOH}\right]^{+}}$$

Пенициламин (а) и его медный хелат (б)

Принцип образования меркаптидов используется при применении димеркапрола в качестве антидота при отравлении тяжелыми металлами (мышьяком, ртутью, золотом, сурьмой, висмутом).

Другим механизмом действия лекарств, не обусловливающим взаимодействие с рецепторами, является тот случай, когда фармакологический эффект есть результат *включения в данную биологическую молекулу или полимер фармакологического вещества вместо соответствующего нормального метаболита* (по Goldstein A. — 452). Примером такого „ложного" включения является тиминовый аналог 5-бромурацила. Вандерваальсовые радиусы брома почти одинаковы с радиусами — CH_3-группы, так что 5-бромурацил близко напоминает тимин. 5-бромурацил участвует во всех первичных реакциях, приводящих к синтезу тимидинтрифосфата; тогда бромдезоксиуридинтрифосфат входит в ДНК-полимеризацию, связывая попарно аденин.

Тимин 5-бромурацил

Содержащая 5-бромурацил ДНК, сохраняя в общем нормальные функции, проявляет повышенную мутационную частоту, вероятно ввиду увеличенной способности 5-бромурацила связываться аномально попарно с гуанином вместо с аденином. Другими аномалиями, обусловливающимися наличием 5-бромурацила или других аналогов баз в ДНК, являются: повышение чувствительности на действие рентгеновских лучей, увеличение частоты хромосомного фрагментирования и аномалии в митозах.

Не останавливаясь на других механизмах, посредством которых медикаменты могут вмешиваться в процессы репликации, отметим только то, что фармакологические вещества, действующие как мутагены и на процессы репликации в клетке вообще, составляют значительную часть антибактериальных и цитостатических химиотерапевтических средств.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ С РЕЦЕПТОРАМИ

По вышеописанным механизмам действует лишь ограниченное число лекарств. Биологические эффекты огромного большинства лекарств являются результатом первичного физико-химического взаимодействия между молекулой фармакологического вещества и специфическими молекулами, молекулярными комплексами или частями молекулы биологической системы. Эти молекулярные структуры биологической системы названы *рецепторами* фармакологического вещества для данного специфического эффекта.

Догма Эрлиха, что лекарства не могут действовать, пока не свяжутся с рецепторами — „*Corpora non agunt nisi fixata*" — оспариваемая в его время, сегодня выглядит банальной истиной.

Во всех случаях, когда фармакологический эффект рассматривается как результат взаимодействия со специфическим рецептором, возникает ряд вопросов. Что является рецепторным биополимером? Какая химическая группа фармакологического вещества реагирует с теми или иными элементами макромолекулы биополимера? Какой вид связи возникает? Как изменяется макромолекула при фармакологическом действии?

Как отмечает *E. J. Ariëns* (274), использование таких понятий, как „рецептор", „место действия", „биологически реактивное место" и пр. совсем не означает, что мы знаем, о чем точно говорим. Наоборот, оно только показывает наше незнание. Мы, однако, нуждаемся в этих понятиях для того, чтобы понять действие фармакологических веществ на молекулярном уровне. С прогрессом наших знаний понятие „рецептор" может быть замещено точной химической характеристикой молекулярного строения биологической структуры, участвующей в реализации фармакологического действия.

Взаимодействие между лекарством и рецептором следует рассматривать как взаимное оформление молекул лекарства и рецептора (280). Наступает взаимное приспособление формы и распределения зарядов. Эти изменения в конформации и в распределении зарядов играют важную роль в „активировании" лекарства и (или) рецептора и поэтому имеют основное значение в фармакологическом действии. Эти изменения *B. Belleau* (299) называет „conformational perturbation".

Взаимодействие между фармакологическим веществом и рецептором может вызвать следующие типы изменений на молекулярном уровне (274):

1. Изменения в конформации и в распределении зарядов молекулы фармакологического вещества, которые активируют молекулу и делают ее более реактивной. Следствием является химическое изменение: фармакологическое вещество метаболизируется. Рецептор является реактивным местом данного энзима.

2. Посредством изменении в конформации и в распределении зарядов рецептора он сам может активироваться и вызвать изменения в конформации и в распределении зарядов окружающих его молекул. Таким образом наступают изменения в окружающих рецептор молекулах и дается начало ряду физико-химических реакций, которые приводят к эффекту.

3. Не наступает существенных изменений ни в фармакологической молекуле, ни в рецепторе. Следовательно, отсутствует индуцирование какого бы то ни было действия. Соответствующие рецепторы являются индифферентными местами связи и поэтому их называют еще „тихими рецепторами".

В последние годы накопилось достаточно данных о химическом характере рецепторов. Большое значение уделяется энзимам как возможным структурам для взаимодействия с лекарствами.

Ацетилхолинэстеразу можно привести в качестве примера модели энзимного рецептора. В структурно-химическом отношении энзим все еще полностью не известен, так как едва в последнее время его смогли кристал

лизировать в чистой форме (*Leuzinger* и *Baker*, 1967 — по P. G. Waser — 779). Предполагается, что некоторые аминокислоты (глютаминовая кислота, серин, имидазоловые группы) отвечают за связывание субстрата.

По *E. W. Sutherland* (722), *J. Smith* и др. (710) адренорецептивная структура, посредством которой осуществляется влияние катехоламинов на углеводный обмен — это *аденилциклаза,* энзим, катализирующий образование циклического 3′,5′-АМФ, который превращает неактивную фосфорилазу b в активную фосфорилазу а, стимулирующую гликогенолиз. Образованный под воздействием катехоламинов, соответственно под действием симпатикусовых влияний, циклический АМФ накопляется в печени, сердце, скелетных мышцах, в гладких мышцах кишок и матки, в легких, в селезенке и жировой ткани.

Наличие 3′,5′-АМФ в жировой ткани сопровождается усиленным липолизом, увеличением содержания свободных жирных кислот и глицерина в плазме крови, увеличением поглощения кислорода жировой тканью и повышением теплообразования (*R. W. Butcher* — 336, *E. M. Беркович* — 10).

Стимулирование углеводного обмена, которое достигается посредством 3′,5′-АМФ, приводит к изменению ионного состава клеток и лежит в основе инотропного и расслабляющего гладкие мышцы действия катехоламинов (*E. W. Sutherland, G. A. Robinson* — 723).

В связи с ролью, которую приписывают циклическому АМФ в регуляции физиологических процессов клетки, стоит отметить, что в последние годы накопилось много фактов, поддерживающих сформулированную *E. W. Sutherland* и его сотрудниками (679, 722, 723) *концепцию о циклическом АМФ* как медиаторе второго порядка *(second messenger)* со значительной универсальностью (449, 528, 794). В основе этой концепции лежит факт, что одним из самых ранних биохимических эффектов некоторых гормонов является усиленное образование циклического АМФ, обусловленное стимулированием мембранного энзима аденилциклазы, о котором решили, что его следует рассматривать как рецептор большинства пептидных гормонов. Впоследствие было установлено, что действительными рецепторами являются элементы клеточной мембраны (вероятно, белково-фосфолипидные комплексы), тесно связанные с аденилциклазой. Присущая различным клеткам разная природа их рецепторных мембранных элементов придает им роль настоящих „дискриминаторов", которые определяют избирательность при связывании данного гормона с аденилциклазной системой только определенного типа клеток. Что касается специфичности эффектов, опосредствованных во всех случаях медиатором второго порядка 3′,5′-АМФ, считают, что объяснение следует искать в детерминированной свойствами различных клеток специфичности процессов, в которых принимает участие циклический нуклеотид. С фармакологической точки зрения исключительный интерес представляло накопление фактов, дающих основание принять, что роль β-адренорецептора (по крайней мере в большинстве тканей) выполняется системой аденилциклазы. Большим шагом бперед в понимании механизма действия ряда фармакологических веществ выло выяснение роли их в качестве активаторов или ингибиторов аденилциклазы или фосфодиэстераз (энзимы, которые биотрансформируют циклический АМФ). Таким образом можно было показать близость в механизме действия ранее причисляемых к совершенно различным группам фармакологических веществ.

В последнее время сообщаются данные о возможной биологической роли и циклического 3',5'-гуанозинмонофосфата, например, как медиатора второго порядка при осуществлении холинергических эффектов.

Энзимы представляют идеальную возможность понимания фармакологического действия (особенно, если иметь ввиду возможности для исследования, реализуемые при их изолировании).

Рассматривая энзимы как рецепторы, мы приходим к группе субстанций, означаемых как антиметаболиты. Это аналоги субстратов, обладающие способностью входить во взаимодействие с энзимами, метаболизирующими соответствующие субстраты, причем сами они метаболизируются совсем медленно, или вообще не метаболизируются. Эти субстанции действуют как репрессоры соответствующего энзима.

Кроме компетитивного, возможно и некомпетитивное ингибирование энзимов. В этих случаях фармакологическое вещество взаимодействует с энзимом на месте, которое не идентично с местом протекания метаболизма субстрата. Несмотря на это, однако, и в активной для субстрата части молекулы энзима наступают изменения, приводящие к изменениям в кинетике преобразования субстрата. Эти изменения могут выражаться в увеличении или уменьшении энзиматической активности. Для некомпетитивно действующих соединений наличие структурного сходства с метаболитами и агонистами не является необходимым.

Некомпетитивно действующие соединения могут изменять или преимущественно возможность связывания (сродство) субстрата с энзимом, или главным образом скорость субстратной конверсии энзимом.

Роль рецепторов для фармакологических веществ могут играть, также, белки, с их ключевым положением в регуляторных процессах. Изменения в структуре белков, которые образуют внешнюю поверхность липидных мембран и играют роль лекарственных рецепторов, могут привести к изменениям в свойствах мембран (изменения в величине пор или в распределении зарядов пор) и, таким образом, — к изменениям в проницаемости мембран.

Большое значение, которое имеют взаимодействия фармакологических веществ с энзимами, структурными белками и другими биополимерами, включенными в качестве структурных компонентов в биологические мембраны, определяется как важной биологической ролью этих основных клеточных структур, так и исключительно широким их распространением. Электронная микроскопия показала, что, например, в клетке печени мембраны составляют 50% веса сухого вещества. В мембранах локализировано множество энзимов. Особенно яркими примерами в этом отношении являются густо заполненные энзимами мембраны митохондрий или эндоплазматического ретикулума.

Однако мембраны не есть только скелеты упорядочения энзимов. Они обладают, также, другими, например — транспортными функциями. Обмен веществ через мембраны происходит по особым транспортным путям, для функционирования части которых необходима и энергия. То, что было уже отмечено выше, может быть другой важной областью действия фармакологических веществ. Прямым путем могут быть затронуты или транспортные механизмы, или пассивный переход через поры.

В качестве примера можно привести рецепторы моторных пластинок. Как известно, классические курареподобные препараты препятствуют

деполяризации постсинаптической мембраны, тогда как миорелаксанты типа декаметония и сукцинилхолина, ангажируя холинергические рецепторы, приводят к стойкой деполяризации. Крупные молекулы кураре, закупоривая каналы и поры, через которые протекает поток ионов в фазе деполяризации, настолько уплотняют постсинаптические мембраны моторной пластинки, что через нее уже не могут проходить никакие ионы (*P. G. Waser* — 778, 779).

В сфере действия сердечноактивных глюкозидов на передний план выступают также мембранные эффекты. *Repke* (по Waser P. G. — 779) показал, что уже в весьма низких их концентрациях (1.10^{-7} M) мембранная АТФ-аза клетки миокарда отчетливо угнетается. В результате этого, вероятно, в фазе диастолы отсутствует необходимая энергия для осуществления быстрого обратното транспорта ионов натрия из деполяризированной мышечной клетки и ионов калия — обратно в клетку. Замедление этого ионообмена приводит к переходному обеднению калием и одновременно с этим — к обогащению натрием мышечной клетки. По-видимому, и то и другое — пока что невыясненным образом — может быть посредством влияния на внутриклеточный свободный кальций — приводит к усиленному мышечному сокращению, к положительному инотропному эффекту. В этом случае налицо действие на мембранносвязанный энзим-рецептор. Здесь можно иметь ввиду, однако, и другие рецепторы.

Мембраны саркоплазматического ретикулума содержат исключительно активные кальциевые насосы, которые непосредственно после каждого мышечного сокращения удаляют свободный кальций и таким образом индуцируют мышечную релаксацию. Возможное угнетение этих насосов сердечными глюкозидами (еще не установленное) могло бы объяснить мышечное напряжение как результат повышения концентрации свободного кальция.

Другой возможностью является прямое воздействие сердечных глюкозидов на белки миокарда.

Эндогенный норадреналин также играет важную роль в осуществлении эффектов сердечных глюкозидов.

Из приведенного примера с сердечными глюкозидами видно, что данное фармакологическое вещество может взаимодействовать одновременно с весьма разными по своей природе рецепторами.

Большое значение имеют ядерные нуклеиновые кислоты как рецепторы в химиотерапии неопластических заболеваний. Здесь особое значение приобретают антиметаболиты, которые необратимо связываются с биополимером. Они воздействуют, входя в ковалентную, т. е. очень прочную связь в еще не выясненных местах нуклеиновых кислот, вызывая при этом изменения в структуре и форме нуклеиновых кислот. Таким образом в корне нарушается важная функция передачи информации при репликации ДНК и при транскрипции РНК. К сожалению, до сих пор не обнаружены направляемые специфические реакции, посредством которых можно действовать только на неопластические клетки.

Вообще, с повышением наших знаний о регуляции синтеза энзимов и белков получается возможность обнаруживания новых мест действия фармакологических веществ. Различные этапы переноса информации от специфических частей ДНК-хромосомной цепи при образовании информационной РНК, которая служит в качестве матрицы для синтеза белков на ри-

босомах, предоставляют ряд возможностей для действия фармакологических веществ.

Пространственная структура нуклеиновых кислот дает возможность осуществления стереоспецифических взаимодействий с низкомолекулярными веществами. Но так как в ее структуре существует большее единообразие, чем у белков, вариабельность потенциальных рецепторных ареалей небольшая. По этим причинам, вероятность взаимодействия данного фармакологического вещества в организме с белком гораздо больше, чем вообще с какой-либо нуклеиновой кислотой. Несмотря на это, однако, и для нуклеиновых кислот известны относительно специфические связи с фармакологическими веществами. Типичным примером является актиномицин, который избирательно взаимодействует с гуаниновой базой ДНК, так что транскрипция информационной РНК нарушается.

Как известно, перенос информации от ДНК находится в зависимости от наличия или отсутствия „супрессорных" субстанций (возможно гистонов), которые со своей стороны синтезируются под контролем специфических отделов ДНК. Элиминирование „супрессорной" субстанции или возможное присутствие активаторов может таким образом изменить конформацию ДНК-цепи, так что перенос информации на РНК тоже изменится. Мы располагаем сегодня данными, которые показывают, что фармакологические вещества могут нарушать перенос информации от ДНК посредством взаимодействия с „супрессорами". Одни фармакологические вещества, по-видимому, действуют в качестве ингибиторов „супрессорных" гистонов, активируя таким образом перенос информации, другие же — как активаторы, угнетая, таким образом, перенос информации. Фармакологические вещества могут оказать влияние, также, на перенос информации от информационной РНК на рибосомы при синтезе специфических белков. Примером этого является пуромицин. По данным *P. Karlson* (511) и других авторов определенные гормоны могут взаимодействовать со структурами, регулирующими синтез белков. Это означает, что и аналоги гормонов и фармакологические вещества могут действовать таким образом.

Полисахариды (гликоген, гиалуроновая кислота, гепарин, хондроитинсульфат, мукополисахариды и пр.) также могут взаимодействовать с фармакологическими веществами.

Рецептором активного вещества может быть одна-единственная макромолекула, но он может быть представлен и несколькими молекулами. Мономолекулярные рецепторы предварительно сформированы и стационарны, т. е. они находятся в молекуле в постоянно способной к связыванию форме. Вопрос формирования большинства молекул рецепторов поставлен иначе. Для энзимов известно, что их активность часто связана не только с белком, но что необходимы еще и Со-факторы. К ним относятся Со-энзимы, металлы и другие активаторы. По причине рыхлого связывания Со-факторов с белком, такие рецепторы присутствуют только временно. Присутствие субстратов или ингибиторов может индуцировать временное образование рецептора.

Когда различные молекулы, соотв. молекулярные системы, связаны в комплексные единицы, как, например, энзимы дыхательной цепи в оксисомах митохондрий, аминокислотные остатки следующих один за другим белков могут образовывать межмолекулярный рецептор. Такие рецепторы

должны обладать стационарным характером, так как объединенные молекулы фиксированы на одной матрице. Фармакон с комплементарным строением, который вступил бы в связь в этом месте, нарушил бы нормальные межмолекулярные взаимодействия и даже вызвал бы распад функциональной цепи (696).

Для иллюстрирования достижений, которые получены в области выяснения природы рецепторов фармакологических веществ, мы позволим себе привести несколько примеров.

После того, как всеми было признано, что норадреналин является единственным медиатором для адренергических нервов, были подтверждены классические представления *H. Dale,* согласно которым, катехоламины вызывают присущие им эффекты в зависимости от природы связанных с эффектом адренорецепторов. Впервые *R. P. Ahlquist* (264) обосновал существование двух типов чувствительных к адреналину клеточных структур α- и β-адренорецепторов.

α-адренорецепторы представлены весьма однородной группой клеточных рецепторов, посредством которых осуществляются следующие, вызванные катехоламинами, эффекты: сокращение гладкой мускулатуры сосудов (сильное сосудосуживающее действие в мезентериальной области, в почках, в коже, в слизистой носа; слабый сосудосуживающий эффект на мышцы и на мозг); сокращение селезенки; сокращение пиломоторных мышц, мочеточников, vas deferens, семенных пузырьков, membrana nictitans, m. dilatator pupillae; расслабление мышц кишок и мочевого пузыря (fundus); стимулирование активности матки; гипергликемия (в результате гликогенолиза в печени). Эти эффекты катехоламинов угнетаются дигидроэрготамином, фентоламином, дибенамином, дибензилином и другими α-адренолитиками.

Адренорецепторы, посредством которых осуществляется сокращение гладких мышц, по-видимому, локализированы на поверхности мембран гладкомышечных клеток (544).

В поддержку этого тезиса выступает факт, что кватернизация аминобазы хорошо совпадает с α-адреноблокирующим (а также и с антихолинергическим, антигистаминным и антисеротониновым) действием различных веществ. Это говорит о хорошей доступности соответствующих рецепторов (следовательно и α-рецепторов) для полностью ионизированных соединений, что было бы невозможным при их неповерхностном расположении (ввиду трудного, доходящего до невозможного, перехода ионов через мембраны).

Результатом стимулирования β-адренорецепторов являются положительные инотропные и хронотропные эффекты на сердце, сильное расширение сосудов мышц, слабое расширение сосудов мозга, мезентериальной области, почек, кожи, слизистой носа, расслабление мышц бронхов, кишок, мочевого пузыря, угнетение маточной активности, треморогенное действие на поперечнополосатую мускулатуру, лактацидемия (в результате мышечного гликогенолиза), липокинез, калоригенное действие.

β-адренорецепторы весьма разновидны. Фармакологическую неоднозначность β-адренорецепторов можно продемонстрировать с помощью различных β-адреноблокаторов. Так, β-адреноблокаторы типа дихлоризопротеренола и пропранолола угнетают все β-эффекты катехоламинов, тог-

да как производные метоксамина не влияют на β-эффекты сердца и кишок, а сулема снимает только расширение сосудов.

Альфа-метил-замещенные β-адреноблокаторы характеризуются ограничением своего блокирующего действия преимущественно на метаболических и вазодепрессивных эффектах, равно как и действием изопротеренола на гладкую мускулатуру матки. Это говорит о дифференциации β-рецепторов. С другой стороны, интересно отметить значительную активность норадреналина в отношение липокинетического действия (отличительная черта изопротеренола, который как β-адреностимулятор характеризуется, также, приблизительно в 100 раз более сильным бронхолитическим действием, чем норадреналин). α-адренергик фенилефрин, который практически свободен от β-адренергического действия, не проявляет липокинетической активности. Следовательно, несмотря на относительно высокую альфа-активность норадреналина, его липокинетическое действие следует оценивать как выражение бета-, а не альфа-адренергической активности. Это подтверждается и предупреждением норадреналинового липокинеза посредством β-адреноблокаторов (275).

С другой стороны, при определенных условиях β-адреностимулятор изопреналин также может участвовать во взаимодействии с α-адренорецепторами. V. A. Kreye и соавт. (525) сообщают, что аортные полоски крысы, находящиеся в состоянии сокращения под действием фенилефрина, расслабляются под влиянием изопреналина на 70—100%. Однако, на деполяризованные с помощью K^+ аортные полоски изопреналин оказывает сокращающее действие. В присутствии фентоламина, однако, изопреналин релаксирует и деполяризированные ионами калия аортные полоски. Следовательно, соотношение альфа- к бета-адренергической активности изопреналина возрастает после деполяризации с помощью K^+.

На сегодняшний день считается, что есть достаточно оснований для дефинирования по крайней мере двух видов β-адренорецепторов — один и два. Стимулирование β-1-рецепторов дает положительный инотропный и хронотропный эффект на сердце, проявляется липолизом и ингибированием мускулатуры кишок. Стимулирование β-2-рецепторов приводит к расширению бронхов и сосудов. Серьезной поддержкой концепции существования этих двух видов β-адренорецепторов был синтез избирательно действующего бронхолитика Salbutamol. По причине своего избирательного действия на β-2-рецепторы салбутамол обладает большим преимуществом в смысле эффективного действия при спастических бронхиальных заболеваниях, не вызывая тахиаритмии, в отличие от изопреналина (стимулятор как β-1-, так и β-2-рецепторов), бронхолитическому действию которого весьма часто сопутствуют нарушения (чаще всего ритма) сердечной деятельности (656).

Данные о природе и свойствах адренорецепторов центральной нервной системы весьма скудны и противоречивы. Множеством исследователей отмечается отсутствие параллелизма между периферическим и центральным антиадреналиновым (и антисеротониновым) действием. Как изложено в обзоре *И. В. Комиссарова* и *А. Н. Талалаенко* (89), депрессия, вызванная интравентрикулярным введением серотонина, снимается действием LSD, эргометрина, морфина, фенадона и фенамина. Типичные периферические антисеротонины BOL и 5-бензилоксиграмин, однако, не обладают центральным антисеротониновым действием. Комбинация из резерпина и ипрониа-

зида вызывает у животных возбуждение, которое не угнетается дибензамином, LSD, эргометрином и атропином, но снимается хлорпромазином. Из большой группы веществ в α-адренолитической активностью только хлорпромазин и феноксибензамин затормаживают активирующий ЭЭГ-эффект катехоламинов. Все это факты, которые позволяют допускать различия между периферическими и центральными адреналиновыми и серотониновыми рецепторами. Некоторые исследователи допускают наличие двух типов адренорецепторов и в центральной нервной системе. Взаимодействуя с одним типом, катехоламины могут вызывать деполяризацию и повышение электрической активности нейронов, взаимодействуя с другим типом — гиперполяризацию с последующим угнетением активности нейронов.

Изложенное разнообразие адренорецепторов делает мало вероятным тезис об едином механизме взаимодействия катехоламинов с этими рецепторами.

В последние годы были накоплены данные, которые приближают нас к выяснению структуры активных центров α- и β-адренорецепторов.

Спектрофотометрически была показана возможность образования комплексов адреналина с ионами некоторых двухвалентных металлов. Это, а также и участие ионов металлов в функционировании таких энзимов, как моноаминооксидаза и катехол-0-метилтрансфераза, делает весьма вероятным предположение о наличии металла в структуре активных центров адренорецепторов. *B. Belleau* (300) развивает концепцию об α-адренорецепторе как липопротеинном комплексе в своем активном центре, содержащем Ca^{++}. Этот адренорецептор не только вступает во взаимодействие с катехоламинами, но посредством конформационных изменений за счет энергии АТФ, способен к трансмембранному проведению ионов кальция, осуществляя таким образом функцию связывания адренергического возбуждения с последующим мышечным сокращением.

С помощью различных комплексонов делаются попытки уточнить природу металла, входящего в структуру адренорецепторов. *И. В. Комиссаров, Г. И. Реуцкая* (88) обнаруживают, что сокращение vas deferens, подверженного воздействию таких комплексонов, как тиомочевина, дитиокарбамата натрия, двухнатриевой-кальциевой соли ЭДТА и 8-оксихинолина, может произойти только при высоких концентрациях норадреналина. Понижение чувствительности гладких мышц vas deferens к норадреналину обусловливается вызванными комплексонами изменениями в свойствах α-адренорецепторов, а не влиянием на механизмы сокращения, так как под влиянием тех же самых комплексонов vas deferens сокращается как обычно под воздействием серотонина.

Если после предварительного воздействия 8-оксихинолином на vas deferens его обработать раствором феррохлорида, то чувствительность гладких мышц к норадреналину не только не теряется, но даже повышается. Ионы других двухвалентных металлов: меди, цинка, кобальта, равно как и ионы трехвалентного железа, не оказывают подобного действия. В опытах на кишке восстановление пониженной под действием 8-оксихинолина чувствительности гладкой мускулатуры к норадреналину осуществляется с помощью растворов феррохлорида и марганцовых солей, но не и ионами других металлов.

Эти опыты позволяют рассматривать α-адренорецепторы как металлосодержащие макромолекулярные структуры, вероятнее всего ферро- и

марганец-протеиды. Сердечные α-адренорецепторы, по-видимому, тоже являются железосодержащими биополимерами.

Считается, что анионным пунктом α-адренорецепторов являются карбоксильная или фосфатная группы (по 85).

С металлом β-адренорецептора катехоламины взаимодействуют с алкогольной и фенольной пара-гидроксильной группой; мета-гидроксильная группа, вероятно, участвует в образовании солеподобной связи, например, с аминогруппой рецептора (85).

Таким образом, взаимодействуя с α- и β-адренорецепторами, катехоламины образуют ряд однотипных связей: электростатическую — с анионным пунктом; хелатные связи — с металлом; Вандерваальсовы связи — с гидрофобными группами рецептора.

E. J. Ariëns (275) обращает внимание на значительные химические различия, которые существуют между классическими симпатиколитиками и катехоламинами. Учитывая это, по мнению *Ariëns* вряд ли можно принять, что α-адреноблокаторы взаимодействуют прямо с α-адренорецепторами. Он считает, что в этом случае, а так же в случае антигистаминных и многих из антихолинергических веществ наступают взаимодействия антагонистов с акцессорными структурами, расположенными поблизости к рецептору.

Определенным шагом вперед в выяснении природы адренергических рецепторов представляет предложенная в последнее время *J. R. Smythies* (712) модель α- и β-адренорецепторов. По его мнению, β-адренорецептор следует рассматривать как сложный комплекс, содержащий несколько активных центров. Место прикрепления (рецептор в тесном смысле слова) составлено из двух пептидных цепей — одна на клеточной мембране, а другая — на аденилциклазе. Не исключено, что обе эти цепи, по мнению автора, являются частью транспортной системы мембраны. В рецепторный комплекс входят ГТФ (или АТФ) и фосфатидилинозитол; существует место прикрепления для простагландинов. Таким же комплексом, однако, без места прикрепления для простагландинов, является α-адренорецептор. Взаимодействие этой предложенной рецепторной модели с β-адреностимулятором вызывает изменения в конформации комплекса, которые благоприятствуют связыванию АТФ с каталитическим центром аденилциклазы, направленным во внутрь клетки. Активирование α-адренорецептора препятствует этому связыванию и образованию циклического АМФ.

Возможные видовые, половые и возрастные, количественные и качественные различия в строении клеточной мембраны (при повторимости основных структурных элементов) или в участвующих в адренорецепторном комплексе простагландинов и фосфатидилинозитоле, могут объяснить некоторые из различий в реактивности адренергических рецепторов.

На сегодняшний день наряду с α- и β-адренорецепторами, считается твердо установленным существование и третьего вида катехоламиновых рецепторов — рецепторов, с которыми избирательно связывается д о п а м и н. Специфическими, свойственными допамину действиями, на которые не оказывают влияние α- или β-адреноблокаторы, являются: расширение сосудов в мезентериальной области у собаки, расширение почечных сосудов у человека и у собаки, гипотензивное действие у морской свинки, кролика, собаки и кошки после β-адренергической блокады. На это гипотензивное действие у кролика и у кошки β-адренерегические блокаторы, анти-

гистаминные соединения или антихолинергические соединения не оказывают антагонистического воздействия; наряду с этим, однако, это действие полностью ингибируется спирамидом или галлоперидолом, которых соответственно можно охарактеризовать в качестве „допаминергических блокаторов“ (275). Гипотензивное действие папаверина не подавляется этими блокаторами.

Допамин проявляет одновременно и α-, и β-адренергическое действие. Это действие, однако, весьма слабо. Ясно, что допамин является не только важным промежуточным продуктом при биосинтезе норадреналина и адреналина, но что он имеет и собственное физиологическое значение. Это дает основание говорить о допаминергическом действии и о допаминергических рецепторах.

В мозговых ганглиях моллюсков из группы катехоламинов представлен только допамин. О собственном физиологическом значении допамина в мозгу говорят и высокие концентрации допамина в неостриатиуме (у человека и у животных), а также низкие концентрации в этой структуре у больных паркинсонизмом. Физиологическая роль допамина доказана и существованием допаминергических нейронов, которые связывают substantia nigra с неостриатумом. В этой связи можно отметить появление „паркинсоноидного“ синдрома как побочного явления при лечении галлоперидолом — допаминергическим блокатором — и сродными бутирофенонами. Следует подчеркнуть, также, высокую активность допаминергических блокирующих субстанций спирамида и галлоперидола как ингибиторов индуцированной амфетамином локомоторной активности мышей. Это дает основание считать, что амфетамин оказывает прямое или косвенное (посредством освобождения допамина) действие на допаминергические рецепторы (689).

Имеются, также, данные о существовании по крайнее мере двух видов гистаминных рецепторов — H_1 и H_2. Так, например, в изолированном сердце морской свинки гистамин повышает изотоническую контракцию и уровень циклического АМФ подобно изопреналину. Так как эти эффекты гистамина устойчивы на действие β-блокаторов и классических антигистаминных препаратов, было допущено существование второго вида гистаминных рецепторов (H_2). В 1972 г. *J. W. Black и соавт.* (312) описали компетитивный H_2-антагонист — препарат буримамид. *G. Pöch* и *W. R. Kukovetz* (615) испытали влияние буримамида на вызванное эквиэффективными дозами гистамина и изопреналина повышение амплитуды сокращения и уровня циклического АМФ. Через 2 мин после буримамида, который сам по себе не оказал влияния ни на величину сердечных сокращений, ни на циклический АМФ, эффект гистамина в отношение этих двух показателей был сильно снижен или почти полностью снят, тогда как эффект изопреналина оставался неизменным. Результаты этих опытов говорят в поддержку существования специфических H_2-рецепторов в сердце, которые блокируются буримамидом и показывают роль цАМФ как медиатора положительного инотропного эффекта гистамина.

Известно, что при внутривенном введении гистамина кроликам он может вызвать прессорную, депрессорную или двухфазную реакцию изменения давления крови в зависимости от вида выбранного наркотика и от дозы гистамина. Гистаминный прессорный эффект нельзя снять посредством адреналэктомии, с помощью α-адренергических антагонистов или

ганглиоблокады. Принимая во внимание защищаемый тезис, что мепирамин является селективным блокатором гистаминных H_1-рецепторов, и что буримамид [N-метил-N′-4 (4- (5)-имидазолил)-бутил) тиомочевина] является специфическим блокатором гистаминных H_2-рецепторов (селективным агонистом H_2-рецепторов является 4-метил-гистамин), *J. W. Black и соавт.* (313) исследовали заново эффекты гистамина на давление крови у кроликов. Оказалось, что гистамин в дозах от 0,06 до 0,25 μmol/кг внутривенно вызывает возрастающую прессорную реакцию у кроликов под уретановым и пентобарбитал-натриевым наркозом. Мепирамин в дозе 2,5 μmol/кг внутривенно превращал прессорный эффект в депрессорный, причем этот депрессорный эффект был антагонизирован с буримамидом в дозе 1 μmol/кг в минуту внутривенно. Изолированно использованный буримамид потенцировал гистаминный прессорный эффект, причем, этот его эффект антагонизировался с мепирамином. Оба антигистаминных препарата вызывали приблизительно параллельные сдвиги гистаминных кривых „доза — ответная реакция" (вправо или влево). Эти факты можно понять, если принять, что гистамин может активировать как H_1-, так и H_2-рецепторы в кровеносных сосудах кроликов, вызывая в зависимости от условий то суживание кровеносных сосудов, то их расширение.

Видимо, отдельные гладкомышечные клетки некоторых кровеносных сосудов могут иметь оба типа гистаминных рецепторов, также, как и обладать обоими типами адренергических рецепторов.

В последнее время было накоплено весьма много данных и относительно природы х о л и н о р е ц е п т о р а.

Работами *В. Катца* (78) и других экспериментаторов было доказано, что холинорецепторы расположены на внешней стороне постсинаптической мембраны. Интересно, что если в иннервированном мышечном волокне скелетной мускулатуры только в области нервно-мышечного синапса наступает реакция с ацетилхолином, после денервирования вся клеточная поверхность становится одинаково чувствительной к ацетилхолину (290). *В. А. Яковлев* и *В. В. Соколовский* (258) показали поверхностную локализацию ацетилхолиновых рецепторов в миокарде лягушки, предупреждая ацетилхолиновый эффект посредством блокирования SH-групп с помощью тиолового яда оксинафтилмеркурий-хлорида. В работах *P. G. Waser* (775, 777) с помощью ауторадиографического метода были уточнены локализация и число реактивных единиц в нервномышечных синапсах диафрагмы мыши. Используя меченый ^{14}C курарин, Waser смог вычислить, что на каждой мионевральной пластинке задерживаются 3.10^6 молекул использованного блокатора, что дает ему основание прийти к заключению о содержании такого же числа рецепторов в каждой пластинке. С помощью меченых ^{14}C производных арекаидина было установлено, что число м-холинорецепторов гладкомышечных клеток того же порядка (560, 561).

Одной из главных проблем в биохимии синапсов является выяснение структуры и функции рецепторных участков постсинаптической мембраны. На базе данных собственных исследований *J. Fleisch* и *S. Ehrenpreis* (418) приходят к выводу, что холинорецептор представляет собой белково-фосфолипидный комплекс. Основанием для этого служит факт, что подогрев срезов желудка крысы при 47° в продолжение 20 мин. не влияет на их реакцию с ацетилхолином (липиды защищают белки от термоденатурации). Другие данные (398, 780) также говорят в поддержку того, что хо-

линергический рецептор является фосфолипидобелковым комплексом, который диссоциирует под влиянием ацетилхолина. В более ранней работе *D. W. Wooley* (798) было допущено, что рецепторы для серотонина и ацетилхолина являются простыми липидами, которые можно экстрагировать из чувствительных к медиатору клеток. *C. Chagas и соавт.* (342, 473) обнаружили, что изолированная из электрического органа электрического угря субстанция типа гиалуроновой кислоты показывает свойства ацетилхолинового рецептора.

В ходе многолетних исследований *Т. П. Турпаевым* (242, 243) была установлена важная роль тканевых SH-групп в осуществлении действия ацетилхолина и импульсов с блуждающего нерва на сердечную мышцу лягушки. Полученные *Турпаевым,* а также и другими исследователями (121) данные позволяют допустить, что холинорецептор представляет собой белок, содержащий сульфгидрильные группы.

Предполагается, что связываясь с аллостерическим белком, ацетилхолин мог бы изменить его конформацию и таким образом вызвать такие изменения в постсинаптической мембране, которые увеличили бы ее проницаемость для некоторых ионов (507). Учитывая возможность того, что холинергический рецептор является белковой макромолекулой, *E. X. Albuquerque* и соавт. (267) исследовали эффекты некоторых протеинолитических энзимов на реакцию иннервированных и хронически денервированных скелетных мышечных волокон на используемый ацетилхолин. Параллельно с этим были исследованы (гистохимически) как энзиматическая активность холинэстеразы иннервированной нервно-мышечной пластинки до и после обработки протеазами, так и эффекты от блокирования сульфгидрильных групп и от редуцирования дисульфидных связей.

Опыты были проведены in vitro на m. extensor digitorum longus или на m. soleus взрослых крыс — самцов линии Вистар. Для получения хронических денервированных мышц перерезали двигательный нерв за 7—12 дней до начала опытов. Использовалась внутриклеточная техника. В качестве единицы чувствительности к ацетилхолину использовали амплитуду в mV кратковременной мембранной деполяризации, вызванной введеннным с помощью микропипетки ацетилхолином в количестве 10^{-9}.

Оказалось, что в хронически денервированной мышце вся клеточная мембрана развивает высокую и однородную чувствительность к ацетилхолину порядка чувствительности нервно-мышечной пластинки иннервированной мышцы. Если денервированную мышцу инкубировать в присутствии протеазы (проназа, трипсин, химотрипсин, папаин, коллагеназа), то существенного изменения в чувствительности мембраны к применяемому ацетилхолину не наступает. Одновременно с этим ясно проявляется протеолитическая активность энзимов.

Так, например, проназа, атакуя соединительную ткань, формирующую эпи- и перимизиум, способствовала распаду мышечной структуры на отдельные мышечные клетки.

С другой стороны, результаты, полученные в данных опытах, равно как и другие сообщения (509) об исследовании с помощью блокаторов сульфгидрильных групп и редукторов дисульфидных связей, подсказывают, что, по крайней мере одна компонента холинергического рецептора является белком. *J. P. Changeux, T. R. Podleski* и *L. Wofsy* (345) пришли к подобному выводу после того, как наблюдали, что соединение пара-(три-

метиламмоний)-бензол-диазоний фтороборат, который образует ковалентную связь с тирозиновым, гистаминным и лизиновым остатком белков, необратимо блокирует холинергический рецептор.

Е. Х. Albuquerque и соавт. считают, что результаты первой серии их опытов не противоречат взгляду, что, по крайней мере, одна из компонент холинергического рецептора является белком. Необходимо допустить, однако, что белок рецептора или является стойким на денатурирование, или что его гидролиз не интерферирует с рецепторной функцией.

Н. В. Хромов-Борисов и *М. Я. Михельсон* (349) допускают возможность образования из 4 мономеров белка холинорецептора тетрамерного агрегата, возникающего в ходе образования четвертичной структуры белковой макромолекулы холинорецептора. Расположение субъединиц в этом тетрамере обеспечивает максимум активности для бис-четвертичных соединений с отстоянием между катионными головками от 14 до 20 Å.

Ряд авторов (298, 301, 344, 397, 398, 799, 807, 808, 809) отстаивает точку зрения, что холинорецептор по своей химической природе очень близок, даже идентичен холинэстеразе. В поддержку этого мнения приводится ряд фактов (по *С. Н. Голикову* и *С. Г. Кузнецову* — 36); наличие специфического сродства к одному и тому же субстрату; ингибирование активности как холинэстеразы, так и холинорецептора под действием избытка медиатора; наличие данных, позволяющих полагать, что в структуру активной поверхности как холинэстеразы, так и холинорецептора включены имидазоловые кольца.

Комплементарную природу известного числа холинергических блокаторов и холинэстеразных ингибиторов можно было бы объяснить комбинированием гидролитического и рецепторного действий энзима. Однако, как подчеркивают *Голиков и Кузнецов,* не отбрасывая известную близость в химической характеристике холинэстеразы и холинорецептора, приводимые основания для утверждения их идентичности вряд ли можно принять как достаточные.

Возможно, что холинорецептор представляет комплекс белка с липидами, органически связанный с постсинаптической мембраной, или комплекс белка с РНК, локализированный в синаптических мембранах (по *Р. Н. Глебову* — 33).

Из мышцы человека был изолирован комплекс РНК-белок, о котором полагают, что он представляет холинорецептор. Этот комплекс осаждается d-тубокурарином, обладает высокой ацетилхолинэстеразной активностью, не обладает АТФ-азной активностью, имеет молекулярный вес 3.10^{-5}. Осаждению этого комплекса препятствует ацетилхолин.

Обмен РНК в синапсе тесно связан с обменом медиатора. Нуклеиновые кислоты играют роль в связывании и транспорте ионов. Под влиянием рибонуклеазы связь клеток с такими ионами как K^+ и Ca^{++} может нарушиться. Полимеризация РНК является предпосылкой проникания K^+ в клетки. Известны факты об ингибирующем действии ацетилхолина на рибонуклеазы (43). Сообщаются следующие интересные данные: Трипафлавин снимает блокаду сердечной деятельности лягушки, вызванную ацетилхолином. Добавление РНК снимает эффект трипафлавина. Таким образом химическая природа возбуждения через синапс тесно связана с функционированием нуклеиновых кислот (772). Об этом говорят также данные о стимулирующем эффекте ацетилхолина (34) и альдостерона — регуля-

тора транспорта ионов в синапсе — на включение ^{14}C-оротовой кислоты в синаптосомы.

Последние сообщения говорят об успешном изолировании никотинового холинорецептора из электрического органа Electrophorus electricus — сильноанионного белка, содержащего дисульфидную связь (430, 508, 654).

Когда мы говорим о синапсах и рецепторах, мы, однако, должны учитывать, что в сравнении с изучаемыми схемами, гораздо более сложны ситуации, которые предоставляет живой организм. И, конечно, наиболее сложно представлены эти отношения в центральной нервной системе. Раздражая пресинаптические нейроны и регистрируя постсинаптические потенциалы, *A. S. Marazzi* (573) показал, что в ганглиях на теле одной и той же клетки имеется множество различных рецепторных пунктов для синаптических медиаторов различных пресинаптических волокон. Например, *Marazzi* была показана возможность раздельной передачи возбуждения через холинергическую и адренергическую субсинаптические мембраны от двух сходящихся в одну и ту же ганглийную клетку возбуждений, поступающих по двум различным волокнам.

Этот факт, как подчеркивает *И. К. Анохин* (6), является прямым доказательством мультихимической организации субсинаптических мембран тела и дендритов нервной клетки. Далее *Marazzi* обнаружил такую же возможность и для кортикальных нейронов. Он показал, что импульс через мозолистое тело, переходящий от одного полушария к другому, так же можно отнести к различным в химическом отношении синаптическим образованиям, разположенным на одном и том же нейроне. Например, регистрируя эвокированные потенциалы зрительной коры, он обнаружил, что один и тот же нейрон коры может иметь на своей мембране как холинергические, так и адренергические синапсы. Он использовал действие разнообразных веществ, известных своей специфической активностью по отношению к процессам синаптической передачи (норадреналин, серотонин, LSD-25, мескалин и пр.) и доказал различное действие этих веществ на синапсы одного и того же нейрона.

Все эти данные вынуждают предполагать, что хорошо заметное под обычным микроскопом различие в конфигурации синаптических контактов является выражением химического своеобразия процессов, протекающих в отдельных случаях на постсинаптических мембранах.

П. К. Анохиным и его сотрудниками (6) были проведены исследования различных форм потенциалов с применением различных веществ с хорошо известным фармакологическим действием. Результаты этих исследований позволяют *П. К. Анохину* высказать ряд соображений о химической основе конвергенции различных возбуждений в протоплазме одной и той же нервной клетки.

Здесь мы остановимся только на одном примере — на важном выводе, который делает *П. К. Анохин* при использовании некоторых фармакологических веществ, полагая, что отрицательная компонента эвокированного потенциала в коре не есть биоэлектрическая манифестация элементарного химического процесса, а является интегральным результатом различных по своей природе нервно-химических процессов.

Сегодня считается установленным, что действие гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) на процессы в коре состоит в избирательном блокирова-

нии деполяризирующих синапсов. И так как отрицательный компонент эвокированного потенциала коры является суммарным выражением деполяризации под электродом, он снимается при непосредственном действии ГАМК на пункт, от которого происходит отведение эвокированного потенциала. В этом случае, однако, наблюдался интересный факт. Наряду с блокированием хорошо известной отрицательной компоненты эвокированного потенциала, в непосредственной близости с ним начинал возникать новый отрицательный потенциал. Этот новый потенциал проявлялся еще более отчетливо, если в условиях предварительной местной стрихнинизации в фокусе максимальной активности эвокированного потенциала апплицировать нембутал. Оказалось даже возможным подобрать такое соотношение нембутала и стрихнина, при котором проявляется не только характерная для ГАМК вторичная отрицательность, но даже „третичная" отрицательность.

Наблюдения показали, что вызванный действием ГАМК и нембутала вторичный отрицательный потенциал также налицо в обычных условиях. Однако, ввиду одинаковых электрических знаков и почти одновременного развития с первичным отрицательным потенциалом, они суперпозируются, и в большинстве случаев их нельзя отдифференцировать.

Без сомнения, эти две отрицательные компоненты являются результатом деполяризации. Но приведенные результаты показывают, что электроотрицательность может быть следствием совершенно различных нервно-химических процессов. И очевидно, как подчеркивает *П. К. Анохин,* один из этих процессов вступает в такое химическое взаимодействие с ГАМК, которое исключает возможность деполяризации, тогда, как другой — тоже приводящий к деполяризации нервно-химический процесс в этих условиях оказывается облегченным.

Наряду с этими тонкими различиями, выражающимися в, так сказать, „плюрирецепторности" одной клетки, существуют и обусловленные органами различия в рецепторах. Уже было упомянуто, что в предложенную *R. P. Ahlquist* схемму для α- и β-адренорецепторов невозможно вместить ряд новых фактов. *R. F. Furchgott,* а далее, как уже было отмечено, и другие авторы дают данные, позволяющие полагать, что могут существовать различные типы рецепторов в β-группе. Это заключение основывалось на обнаруженных различиях в относительной активности изопреналина, адреналина, норадреналина и фенилефрина в различных изолированных органах. Вот еще пример:

Определяя pA_2* величины (характеризующие сродство компетитивных антагонистов к соответствующему рецептору) пяти β-адреноблокаторов в отношение изопреналина, полученных на taenia caecum, мышце трахеи, предсердии морской свинки, матки и fundus желудка крысы, *T. Keijiro* и *I. Takayanagi* (513) установили статистически достоверные различия. На основании полученных опытных результатов, авторы пришли к выводу, что в этих органах имеются, по крайней мере, три типа β-адренорецепторов.

1. β-рецептор в taenia caecum и в предсердии принадлежит к первой группе, которая избирательно блокируется соединением ICI-50172 [4-(2-гидрокси-3-изопропиламинопропокси)ацетанилид].

2. Во вторую группу входят рецепторы трахеальной мышцы и матки, к которым ICI-50172 является менее активным. β-рецепторы этой группы блокируются пропранололом, пронеталлолом, DCl (дихлоризопропилнорадреналин) и LMI-[2-изопропиламин-1-2-(1,2,3,4-тетрагидрокси)-нафтилэтанолом].

---

* pA_2 — концентрация антагониста, снижающая наполовину эффект агониста.

3. К третьей группе принадлежат только β-рецепторы в фундусе желудка крысы. β-рецептор в этой группе менее чувствителен к β-адренергическим блокаторам по сравнению с β-рецепторами других групп.

Возможно, что все β-рецепторы имеют идентичные молекулы, но на их свойства оказывают влияние взаимодействия с окружающими молекулами в макромолекулярных структурах, в которых расположены рецепторы. Ясно, что если окружающие рецептор макромолекулярные структуры показывают пусть даже малые различия в своем строении в различных органах, это может изменить способность β-рецепторов взаимодействовать с агонистами и антагонистами.

Наряду с существованием различных β-адренорецепторов (или с наличием естественных условий, детерминирующих различия в реактивности β-рецепторов) в группах так называемых парциальных агонистов создаются весьма особые положения. Так, например, эфедрин, который рассматривают как парциальный адренергический агонист, расслабляет taenia caecum, причем одновременно индуцированная релаксация антагонизируется присущим ему возбуждающим действием. По причине этого вызванная эфедрином максимальная релаксация меньше релаксации, вызванной полным агонистом, например адреналином. Парциальные агонисты в серии холинергических веществ вызывают сокращение taenia caecum или taenia coli из морской свинки, но так как вызванное ими сокращение угнетается присущим им ингибиторным действием, и в этом случае максимальный ответ парциальных агонистов меньше, чем ответ, присущий полным агонистам.

Дихлоризопропилнорадреналин (DCL) является другим примером сложных взаимоотношений между фармакологическим веществом и рецепторами. Известно, что β-адреноблокатор DCL оказывает агонистическое действие на некоторые органы. Ввиду этого он был квалифицирован как парциальный агонист. Оказалось, однако, что ингибирующее действие на гладкую мышцу не изменяется под влиянием пропранолола, а усиленные под действием DCL сокращения предсердия лишь слабо уменьшаются под влиянием пропранолола. С другой стороны, деполяризированная посредством K^+ гладкая мышца может релаксировать под действием DCL или папаверина, но не и под действием изопреналина (545). Все это приводит к выводу, что DCL не является настоящим парциальным агонистом, так как его миметическое действие не опосредствуется через β-адренергический рецептор. Очевидно, наряду с адренергическим действием, DCL проявляется и как вещество с папавериноподобным действием (именно по этому механизму осуществляется его релаксирующий гладкую мускулатуру эффект).

Многочисленные факты (на некоторых из них мы остановимся в другом разделе) указывают на способность адренергических, холинергических, гистаминергических и других веществ взаимодействовать с различными рецепторами. *B. Clinton* и *R. Smith* (353) проводили вливание норадреналина наркотизированным собакам в продолжение двух часов в количестве 10 мкг/кг/мин. Повышение уровня молочной кислоты в крови, ацидоз и сердечные аритмии можно было снять только с помощью комбинации феноксибензамина (7,5 мг/кг) и пропранолола (2 мг/кг). Этот факт показывает, что определенные норадреналиновые действия обусловливаются комбинированным стимулированием α- и β-рецепторов.

Имеются экспериментальные данные также, которые позволяют допустить существование различных рецепторов для медиаторов эндогенного и экзогенного происхождения. *J. P. Quilliam* (662) наблюдал, что барбитураты снижают вызванное ацетилхолином сокращение изолированной m. iliofibularis лягушки, без наличия одновременного с этим блокирования нервно-мышечной передачи. Он наблюдал также (по *P. R. Adams et al.* — 261), что деполяризация, вызванная ацетилхолином, добавленным к жидкости, обмывающей изолированную мышцу лягушки (от пальца лапки), сильно снижается низкими концентрациями барбитуратов, которые не уменьшают мышечный потенциал действия. Такого же мнения, вероятно, придерживается и *S. Thesleff* (734), считающий, что пентобарбитал более эффективно снижает ответы экзогенного, чем эндогенного ацетилхолина.

Принимая во внимание эти факты, указывающие на известные различия в действии эндогенного и экзогенного ацетилхолина, *P. Adams и соавт.* (261) поставили новые опыты на изолированном нервно-мышечном препарате (двигательный нерв — m. sartorius) лягушки. Внутриклеточный микроэлектрод регистрировал синаптические потенциалы, а также электрофоретические потенциалы, вызванные ударами тока через наполненую ацетилхолином пипетку, помещенную в области нервно-мышечного синапса.

Амилобарбитал в концентрациях 2 до 8.10^{-5} г/мл, не оказывающих блокирующего действия на нервно-мышечный синапс, вызывал сильное ингибирование электрофоретических потенциалов, причем, эффект на синаптические и миниатюрные синаптические потенциалы был или совсем незначительным, или полностью отсутствовал. Аналогичные результаты были получены и с тиопенталом (2 до 8.10^{-5} г/мл).

Эти результаты дали основание авторам предположить, что эндогенный и экзогенный ацетилхолин действуют посредством различных рецепторных аппаратов. Находка *T. H. Goldsmith* (450), выявившая, что тубокурарин является более эффективным при редуцировании синаптических, чем электрофоретических потенциалов, поддерживает эту теорию. По-видимому, аналогичная ситуация существует в спинном мозге в отношение стрихнинового антагонизма к глицин-индуцированной и синаптической гиперполяризации (по 261).

Помимо всего прочего, эти данные показывают, что надо осторожно подходить к интерпретированию результатов, полученных с использованием экзогенных агонистов.

Можно привести много примеров различий в эффектах взаимодействия одного и того же лекарства с различными рецепторами или, может быть, с одними и теми же рецепторами, поставленными при различных условиях в различных органах.

К. Брехт и *В. Шницер* (14), испытывая действие тразилола на изолированные малые периферические артерии (мышечного типа) и вены у скота и у людей, обнаружили, что тразилол расслабляет артерии даже в диапазоне действия малых концентраций о (10^{-7} г/мл), причем, одновременно с этим суживает вены, и что подобное противоположное действие на артерии и вены оказывают и другие сосудистоактивные вещества, как калий, адениннуклеотиди и пр.

Следует принимать во внимание и возможность одновременного действия данного фармакологического вещества на рецепторы, взаимодействие с которыми в том или в ином направлении приводит к диаметрально противоположным эффектам.

В последнее время для лечения гипертонической болезни предлагается препарат катапрессан (хлофазолин) — производное имидазолинового ряда. Опыты на животных показывают, что антигипертензивный эффект катапрессана является результатом его ингибирующего действия на симпатические

центры. Удивительно то, что периферическое действие катапрессана на кровеносные сосуды оказалось суживающего характера.

В этом отношении интересны клинические исследования *R. L. Hodge* и *S. M. Robinson* (481). Они вливали катапрессан (250—500 нг/мин) в брахиальную артерию 12 здоровым добровольцам и регистрировали отчетливое, пропорциональное дозе, суживание сосудов соответствующей руки, продолжающееся во время всего периода инфузии. Суживание сосудов полностью снималось посредством блокаторов α-адренорецепторов.

Нескольким гипертоническим больным внутривенно вливали катапрессан 150 мкг (25—30 мкг/мин). Прессорный эффект отсутствовал — у всех пациентов наблюдалось прогрессивное снижение среднего артериального давления. Наряду с этим, однако, имелось начальное повышение сопротивляемости сосудов руки, с последующим снижением. Введенный после катапрессана внутривенно и внутриартериально норадреналин показал усиленный эффект на давление крови и на кровоток в руке.

Эти наблюдения можно хорошо объяснить опытами, проведенными *Д. К. Железяковым* и *Н. М. Георгиевым* (49). У кошек под уретановым наркозом норадреналин (3 мкг/мг, введенный внутривенно) повышает давление крови на 20% по сравнению с исходным уровнем. После введения 10 мкг/кг катапрессана та же доза норадреналина повышает давление крови на 25%, а после введения 20 мкг/кг катапрессана — на 41%. В других опытах авторы обнаружили, что катапрессан подавляет улавливающе-депонирующие норадреналин механизмы. Это объясняет потенцирование прессорного эффекта норадреналина, вызванное малыми дозами катапрессана.

Было исследовано (577) влияние пяти структурных аналогов валил-5-ангиотензинамида II на сократимость трех различных гладкомышечных препаратов (изолированная прямая кишка, матка крысы и аортные полоски кролика). Соотношение активности каждого из испытанных соединений на различные органы с активностью валил-5-ангиотензинамида II показало очень большие различия. Если рецепторы в трех органах были бы одними и теми же, то соотношение между активностью аналогов и валил-5-ангиотензинамида II должно было быть одного порядка. Результаты этих опытов дают основание предполагать существование рецепторов для ангиотензина II с различной структурой. Можно допустить наличие трех типов рецепторов (различных для прямой кишки крысы, для матки крысы и для аорты кролика), или двух типов — с различной плотностью распределения в использованных трех органах.

Вообще, при изучении механизмов взаимодействия фармакологических веществ с рецепторами необходимо допускать существование чего-то наподобие гетерогенных рецепторных популяций. Эта возможность становится особенно вероятной, если учитывать некоторые существующие положения в энзимологии. Изоэнзимы могут представлять настоящую гетерогенную рецепторную популяцию. Например, все пять изоэнзимов почечной лактатдегидрогеназы показывают существенные различия в их взаимоотношении с субстратом (пируват) и с ингибитором (сульфат).

Следует иметь ввиду и весьма сложные взаимоотношения, существующие между медиаторами. Так например, установлено, что норадреналин подавляет выделение ацетилхолина из нервных окончаний в лонгитудинальных мышечных полосках илеума (517, 616) и ободочной кишки морской свинки (294).

Аналогичные регулирующие влияния наблюдаются и в обратном направлении — от парасимпатического к симпатическому нерву посредством мускариновых рецепторов, расположенных в терминальных симпатических волокнах (539, 588). Все это способствует более эффективному и экономическому осуществлению нервной регуляции деятельности органов и физиологических систем. Факт, что экзогенный или освобожденный норадреналин в состоянии снизить образование ацетилхолина в нервных окончаниях

показывает, что норадреналин играет важную роль в контроле пресинаптического образования ацетилхолина.

Имеются данные, что адреналин ингибирует передачу нервных импульсов в ганглиях. По-видимому, по крайней мере, часть ганглиоингибирующего эффекта адреналина определяется пониженным образованием ацетилхолина.

Отметим еще и следующий интересный факт. В отличие от других холинергически иннервированных клеток (скелетные мышцы, нейроны), гладкая и сердечная мышца в норме показывают внутреннюю (присущую) активность как электрическую, так и механическую, которая модифицируется, но не начинается нервными импульсами. Предполагается, что эта активность регулируется ацетилхолином, синтезированным и освобожденным самыми мышечными волокнами. Этот ацетилхолин был назван местным гормоном. Гладкие мышцы, в том числе и сердечная мышца, дают спайки или волны обратной мембранной поляризации, которая распространяется от клетки к клетке со значительно меньшей скоростью, чем потенциалы действия аксона или скелетной мышцы.

Очевидно, эти спайки возникают в результате ритмических флюктуаций в мембранном потенциале покоя, причем в гладкой мышце кишок место pacemaker'а постоянно перемещается, тогда как в предсердии оно нормально находится в области синуса. Как и в скелетной мышце, спайка дает начало сокращению.

В литературе можно обнаружить и другие данные о взаимных влияниях на освобождение норадреналина и ацетилхолина из депо.

Вызванные путем трансмурального, парасимпатического раздражения сокращения изолированного ileum морской свинки были ингибированы посредством дополнительного периваскулярного раздражения симпатических нервных волокон (597). α-симпатолитик фентоламин в количестве 10^{-8} и 10^{-6} г/мл снижал эффект от симпатического раздражения, так что сокращения снова воспроизводились. В идентичных опытных условиях β-симпатиколитик пропранолол не оказывал влияния на эффект от симпатического раздражения. Считается (597), что освобождаемый при симпатическом раздражении норадреналин задерживает освобождение ацетилхолина в продольной мускулатуре илеума морской свинки, вызванное электрическим раздражением постганглионарных парасимпатических нервных окончаний. Этот эффект норадреналина in vivo, по мнению автора, не имеет большого значения.

Механизм, по которому, по-видимому, осуществляется блокирующий эффект гуанцидина на ряд сосудоактивных веществ, предоставляет другую возможность для фармакологического взаимодействия, обходящего рецепторы.

По мнению *P. Meyer и соавт.* (576), гуанцидин ингибирует сокращение гладких мышц посредством механизма, который вероятно действует на возбуждающе-сокращающую связь (на звенья между рецептором и эффектором). По этой причине антагонистические эффекты гуанцидина на действие валил-5-ангиотензинамида II, окситоцина, 5-гидрокситриптамина, ацетилхолина и норадреналина имеют неспецифический некомпетитивный характер.

При исходном взаимодействии различных фармакологических веществ с различными рецепторами далее в рецепторно-эффекторную цепь может включиться звено, которое в зависимости от других обстоятельств может определить единый или различный дальнейший ход процессов, и, в конечном счете, — один и тот же, или различные эффекты.

Как известно, механизм гладкомышечной релаксации под действием папавериноподобных лекарств до недавнего времени был неизвестен. В taenia coli морской свинки наблюдалось ассоциирование расслабляющего эффекта адреналина с повышением содержания циклического 3', 5'-АМФ (329). Было так же сообщение о том, что релаксация трахеальной цепи морской свинки подобно вызванной изопреналином, может быть получена под действием дибутирил-3',5'-АМФ, но в отличие от изопреналинового, этот эффект не блокируется пропранололом (578).

Принимая во внимание эти данные, *W. R. Kukovetz* и *G. Pöch* (527) испытали эффект папаверина и других спазмолитических средств (эупаверин, дипиридамол, гексобендин, дигидроэтаверин, прениламин и теофилин) на очищенную (изолированную из говяжьих сердец) и неочищенную (из коронарных артерий говяжьих сердец) фосфодиэстеразу. В этих опытах было установлено ингибирующее действие испытуемых веществ на энзим. При этом энзим коронарных артерий (о котором установлено, что он происходит главным образом из гладкомышечных волокон) оказался более чувствительным на ингибирующий эффект этих гладкомышечных релаксантов, чем очищенная фосфодиэстераза из миокарда. Ингибирование очищенной фосфодиэстеразы миокарда было некомпетитивного типа, тогда как для сосудистого энзима был обнаружен компетитивный тип ингибирования. При этом, папаверин оказался самым сильным ингибитором — он ингибировал фосфодиэстеразу миокарда в 10 раз и фосфодиэстеразу сосудов в 23 раза сильнее, чем теофиллин.

В другой серии опытов параллельно прослеживалась степень механической релаксации и фосфодиэстеразного ингибирования в циркулярных полосках коронарных артерий. В опытах с папаверином были установлены параллельные, зависимые от дозы, релаксация и ингибирование энзима. При одновременном прослеживании релаксирующего гладкие мышцы и ингибирующего энзим эффекта было обнаружено, что ингибирование энзима четко предшествует механической релаксации. Так, через 30 сек. после папаверина, мышечный тонус все еще оставался неизменным, тогда как активность фосфодиэстеразы была уже снижена на 61%.

Эти находки показывают, что папаверин и другие перечисленные релаксанты расслабляют циркулярный гладкомышечный футляр коронарных артерий с накоплением циклического 3′,5′-АМФ.

Предлагаемый механизм предусматривает одно общее звено — циклический АМФ — для релаксирующих гладкие мышцы эффектов β-рецепторных стимуляторов и лекарств группы папаверина. В обоих случаях, по-видимому, аккумулирование циклического АМФ предшествует механическому эффекту. Это дает основание предполагать, что циклический нуклеотид прямым путем дает начало процессам, ведущим к релаксации.

Судя по всему, событием первостепенного значения, которое начинается под влиянием циклического АМФ, является повышенная емкость мембран в отношение ионов кальция. Полагают, что этот первый шаг является одинаковым для клеток миокарда и гладкомышечных клеток. Однако Ca^{++} в мембранах гладкомышечных клеток вероятно освобождает некоторые связи и увеличивает активное освобождение натрия из клеток, тогда как в мембранах клеток миокарда, по-видимому, Ca^{++} дает начало процессам, приводящим к нарастанию сократимости.

„ПОЛИРЕЦЕПТОРНЫЕ“ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА И „МУЛЬТИПОТЕНТНЫЕ“ РЕЦЕПТОРЫ (РЕЦЕПТОРНЫЕ КОНСТЕЛЛЯЦИИ)

Как видно из вышеизложенного, в процессе все более полного раскрытия фармакодинамики любого фармакологического агента, закономерно накапливаются экспериментальные, а также клинические данные, которые убедительно демонстрируют многогранность действия и таких фармакологических веществ, для которых характерным считалось подчеркнутая специфичность эффектов, обусловленная строгой избирательностью реактивных структур, во взаимодействие с которыми они вступают. Достаточно в этом отношении привести пример взаимодействия и с β-рецепторами такого специализированного α-адреностимулятора, как нор-

адреналин, и наоборот — взаимодействия с α-рецепторами β-адреностимулятора изопропилнорадреналина.

С другой стороны оказалось, что рецептор, которого долгое время считали строго специфическим для определенной, химически сродной группы фармакологических веществ, фактически весьма неизбирательно взаимодействует с широкой гаммой биологически активных соединений, которые часто не показывают никакой близости в своих основных фармакологических и химических характеристиках. Достаточно в этом отношении упомянуть множество веществ, исключая группу типичных адренергических и холинергических средств (например, некоторые производные фенотиазинового ряда), которые взаимодействуют с адрено- и (или) холинорецепторами.

С основанием можно утверждать, что нет лекарства с одним-единственным действием. Так, данное лекарство можно классифицировать как „антихолинэстеразный агент", но это не мешает ему действовать прямо на постсинаптические рецепторы или в каком-нибудь ином месте. Наряду с выраженным антихолинэстеразным действием галантамин и эзерин показывают подчеркнутое сродство, например, к холинорецепторам кишок, что позволяет предполагать у них наличие также прямого холиномиметического действия (213). Ипрониазид и другие МАО-ингибиторы блокируют также освобождение норадреналина из адренергических волокон; их лечебный эффект при гипертонии может быть обусловливается именно этим блокированием освобождения норадреналина в активной форме.

Значимость этих проблем, находящихся в прямой связи с проблемами специфичности и неспецифичности действия фармакологических соединений, определяет актуальность их изучения (166).

После того, как в 1957 г. *C. Pfeiffer и соавт.* (647), рассматривая диметиламиноэтанол как прекурссор ацетилхолина, предложили его в качестве нейростимулятора, в 1959 г. *G. Thuillier, P. Rumph* и *J. Thuillier* (739) дали первое сообщение о своеобразном центральном действии некоторых эфиров диметиламиноэтанола с ароматическими кислотами, обладающими свойствами стимулирующих рост растений фитогормонов.

Среди этих новых синтезированных эфирных производных ароматических кислот особо выделяется диметиламиноэтиловый эфир β-нафтоксиуксусной кислоты, который показал весьма высокую активность по таким показателям, как потенцирование действия адреналина при его аппликации на кору мозга кролика и расширение хроматофор и наступление судорог у рыбы Phoxinus phoxinus. Стоит подчеркнуть химическую близость этого соединения с исследованными нами (206) более 20 лет тому-назад, синтезированными *Ч. Ивановым* и *Ал. Спасовым*, β-нафтоксиуксусной кислотой, метиловым эфиром β-нафтоксиуксусной кислоты и метил-β-нафтилкетоном.

Основным представителем этой новой группы, фармакологически испытанным и затем быстро нашедшим клиническое применение ввиду своеобразного психофармакологического действия, был диметиламиновый эфир пара-хлор-феноксиуксусной кислоты (ц е н т р о ф е н о к с и н).

Еще с первыми исследованиями *J. Thuillier и соавт.* (739) и *J. Thuillier* (738) было установлено, что это новое психофармакологическое средство оказывает двухфазовое действие на давление крови: вызванная кратковременная депрессия переходит в нарастающей гипертензии.

Ввиду того, что механизм этого эффекта центрофеноксина не был выяснен, мы сочли оправданным его экспериментальное изучение, тем более, что можно было ожидать, что результаты этих исследований внесут вклад в выяснение целостного механизма действия центрофеноксина. Нами было прослежено влияние двухсторонней ваготомии, ганглиоблокады и атропи-

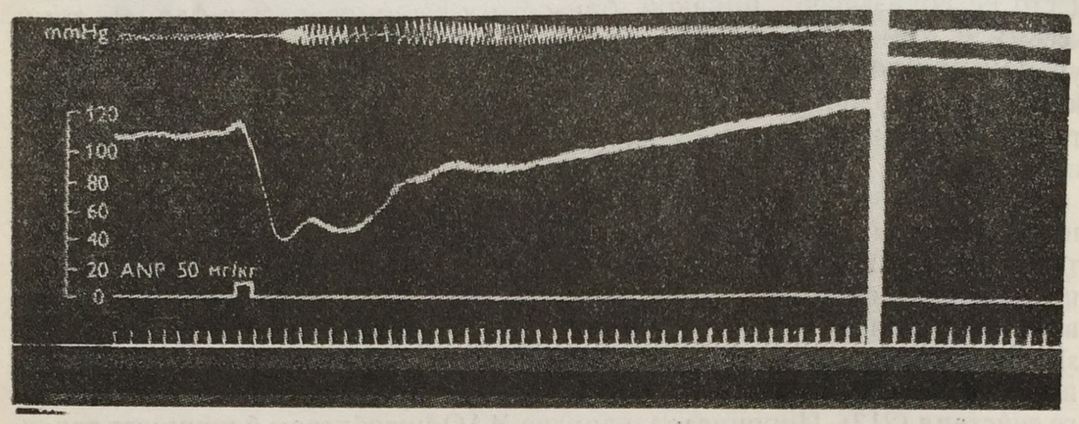


Рис. 26. Кошка, уретановый наркоз. Давление крови в a. carotis communis. Кривые сверху вниз: дыхание, давление крови, нулевой уровень давления крови с обозначением момента введения центрофеноксина (ANP); время — 5 сек. Слева направо: 1 — 10 ч. 30 мин. — центрофеноксин 50 мг/кг; 2—10 ч. 40 мин.

низации экспериментальных животных на гипотензивные и прессорные эффекты исследуемого вещества; действие центрофеноксина изучали на фоне α- и β-адренергической блокады. Были изучены также взаимодействия центрофеноксина с адреналином, с ацетилхолином, с нейролептиком тиопроперазин и с гипотенсивными средствами гермелон и андромедотоксин (157, 160, 166).

На основании данных, полученных при проведенном фармакологическом анализе действия центрофеноксина на давление крови (157), можно было бы предполагать, что аналогично адреналину, центрофеноксин также взаимодействует с α- и β-адренорецепторами сосудов. Эффект центрофеноксина на β-рецепторы, который, по-видимому, является ведущим, проявляется быстро. Это обусловливает наступающее сразу после введения вещества понижение давления крови. С развитием эффекта центрофеноксина и на α-рецепторы, он временно преобладает над первым эффектом, что объясняет в большинстве случаев его последующую, слабо выраженную вторую, прессорную фазу действия (рис. 26). Так как взаимодействие с β-рецепторами не только наступает быстрее, но является и более стойким, после затихания эффекта от взаимодействия с α-рецепторами, стимуляция β-рецепторов, которая была только временно замаскирована, демаскируется, причем — часто (но не всегда) развивается наблюдаемая вторичная депрессия давления крови.

Такая рабочая гипотеза позволяет хорошо объяснить почти все наблюдаемые нами особенности действия центрофеноксина на давление крови. В поддержку развиваемой рабочей гипотезы мы позволим себе изложить некоторые теоретические соображения, исходя из химической структуры центрофеноксина.

Наличие диметиламиноэтанолового и фенилового радикалов в молекуле центрофеноксина ставит его в известной близости с адренергическими веществами (рис. 27). При этом здесь можно было бы высказать следующие дополнительные соображения:

Centrophenoxin

Adrenalin

Kö 592

N-Isopropyl-noradrenalin

N-Dichlorisopropyl-noradrenalin

N-Methyl-adrenalin

Hordenin

Sympatol

Рис. 27. Структурные формулы центрофеноксина и некоторых адренергических веществ.

Отягощение аминного азота изопропиловым радикалом (как это наблюдается при изопропилнорадреналине) или двумя метиловыми группами (как при N-метиладреналине, и при хордениине), посредством чего усиливается сходство этих соединений с центрофеноксином, приводит к преобладанию β-эффектов (сильное бронхоспазмолитическое и гипотензивное вместо прессорного, действие при N-изопропилнорадреналине, слабый прессорный эффект при N-метиладреналине и особенно при хордениине). С другой стороны, выпадение гидроксильной фенольной группы на пара-месте (как, на-

пример, при симпатоле), в результате чего уменьшается разница в химическом строении с центрофеноксином, так же имеет результатом некоторые изменения в фармакодинамике, посредством которых это соединение приближается к центрофеноксину (прессорный эффект симпатола значительно слабее прессорного эффекта адреналина, адренолитики не обращают, а лишь угнетают гипертензивное действие симпатола, симпатол активен и при пероральном применении).

В конце мы позволим себе отметить следующее: дихлоризопропилнорадреналин, который весьма близок по своей структуре к изопропилнорадреналину, вместо присущего последнему соединению стимулирующего влияния на β-рецепторы, является всущности преимущественно их блокатором. Другой типический β-адреноблокатор — соединение Кö 592 — так же проявляет в своей химической структуре элементы сродства с центрофеноксином. Эти факты позволяют допустить также блокирующий эффект центрофеноксина на β-рецепторы, развивающийся как поздняя фаза его действия и, вероятно, только при сравнительно высоких дозах (дозы, которые были использованы нами).

Наряду с этим мы позволим себе высказать также соображения о возможных взаимодействиях центрофеноксина с некоторыми холинергическими рецепторами. Результаты опытов, проведенных для выяснения механизма действия центрофеноксина на давление крови, исключают его взаимодействие с холинергическими рецепторами сосудов. Проведенный фармакологический анализ целостного действия центрофеноксина, однако, ставит другие вопросы (166).

Полученные нами, при изучении действия центрофеноксина на функцию надпочечников и щитовидной железы (158, 159, 633), экспериментальные данные, обнаруженное регулирующее влияние центрофеноксина на локомоторную активность (опыты на крысах — 631) и на высшую нервную деятельность (опыты на собаках — 184) и вообще те общие выводы, к которым мы пришли, на основании проведенного нами экспериментального исследования, сводящиеся к тому, что центрофеноксин можно рассматривать как своеобразный регулятор реактивности организма (160), дают нам основание считать, что часть установленных эффектов центрофеноксина можно было бы понять как результат стимулирования гипоталамуса, а возможно, и некоторых, расположенных по соседству, структур ретикулярной формации мозгового ствола.

Что касается возможного биохимического механизма, по которому осуществляется действие центрофеноксина на гипоталамус, исходя из проведенного нами анализа вызванных центрофеноксином изменений в давлении крови, можно допустить взаимодействие этого препарата с адренореактивными структурами гипоталамуса.

Принимая во внимание, однако, наличие в молекуле центрофеноксина группировки диметиламиноэтанолового эфира уксусной кислоты, которая ставит его в тесную генетическую связь с ацетилхолином (рис. 28), нельзя исключить его взаимодействия и с холинергическими структурами.

В этой связи мы позволили себе высказать следующие соображения. Существуют фармакологические вещества, которые взаимодействуют только с центральными адренергическими системами (например пипрадрол), или только с периферическими адренергическими системами (например, санорин), или как с теми, так и с другими (например, амфетамин). Аналогичным является положение и с холинергическими веществами.

Все это, равно как и ряд других факторов, приводит к выводу о различиях в свойствах центральных и периферических адрено-, соответственно холинореактивных систем. Одновременно с этим несмотря на то, что в ходе наших опытов не были установлены данные о периферических холинергических эффектах центрофеноксина, последний может взаимодействовать с

центральными холинореактивными структурами. Таким образом, особенности химической структуры центрофеноксина позволяют допустить его взаимодействие и с холино-, и с адренореактивной системами. Может быть центрофеноксин скажется прототипом новой группы фармакологических веществ, основной характеристикой которых было бы их одновременное взаимодействие с некоторыми холинореактивными и с некоторыми адренореактивными структурами.

$Cl{-}C_6H_4{-}O\cdot CH_2COO\cdot CH_2\,CH_2N(CH_3)_2$

$CH_3COO\cdot CH_2\,CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3$

Рис. 28. Структурные формулы центрофеноксина (налево) и ацетилхолина (направо).

Что касается центрофеноксина, то эти, на первый взгляд, парадоксальные, взаимно исключающие друг друга свойства позволили бы понять его многостраннюю активность, проявляемую в отношении структур гипоталамуса, которые обладают различной биохимической характеристикой.

Этот пример наших лабораторных исследований еще раз демонстрирует сколь многогранными могут быть взаимодействия данного фармакологического агента с реактивными структурами организма. И, имея ввиду, от скольких факторов зависит игра в уровне реактивности различных структур организма, и какое большое число факторов (не только экзо-, но и эндогенных, метаболических) может входить в конкурентные взаимоотношения с использованным фармакологическим агентом, станет ясным, насколько сложно детерминирован конкретный эффект фармакологических веществ с такими полирецепторными возможностями, какими обладает центрофеноксин. С другой стороны, именно такие фармакологические агенты могут оказаться исключительно выгодными для терапевтической практики, потому что можно предполагать, что столь ценные ньюансы в их эффектах в значительной степени будут регулироваться самим организмом. Характер нарушения равновесных состояний в организме в таких случаях может оказаться основным фактором, детерминирующим эффект (166).

Работами *M. Rocha e Silva* и соавт. (681), *J. H. Gaddum* и *K. A. Hameed* (431), *J. H. Gaddum* и *Z. P. Picarelli* (432) было установлено наличие специализированных серотониновых рецепторов. Исследования этих и ряда других исследователей (30, 31, 32, 52, 72, 86, 87, 202, 226, 254, 327, 375, 411, 456, 461, 462, 463, 743, 745) показали, что серотониновые рецепторы блокируются большим числом веществ, принадлежащих к различным фармакологическим группам: адренолитиками (гидрированные производные алкалоидов спорыньи; галогеналкиламины — дибензилин, дибенамин; имидазолиновые производные — фентоламин, толазолин; бензодиоксановые производные; иохимбиновые алкалоиды); адреномиметиками (адреналин, l-норадреналин, изопропилнорадреналин); диэтиламином лизергиновой кислоты, BOL, метисергидом; другими производными индолового ряда (производные метиламиноиндола — медмаин;

метилмедмаин; производные грамина; производные триптамина); некоторыми производными фенотиазинового ряда с нейролептическим действием; некоторыми антигистаминными препаратами (ципрогептадин); морфином и некоторыми анальгетиками морфинового типа (метадон); холинолитика-

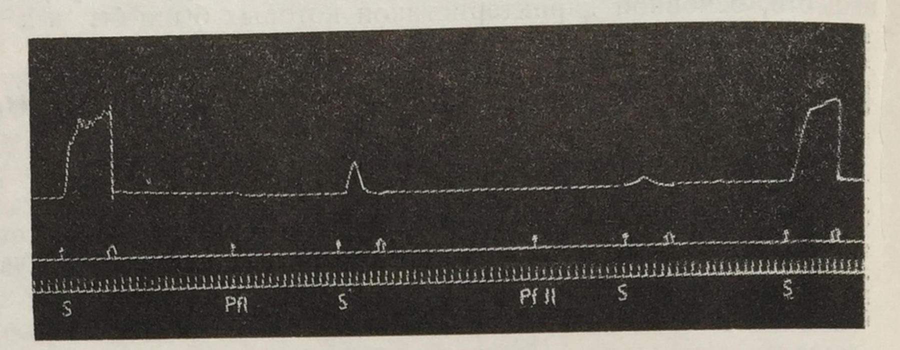


Рис. 29. Изолированный сегмент ileum морской свинки. Кривые сверху вниз: механограмма сокращений кишок; прямая, на которой отмечены моменты применения использованных веществ и момент отмыва кишечного сегмента; время — 10 сек. Обозначения: ↑ — момент введения испытуемого вещества; ⇑ — момент отмыва кишечного сегмента. S — серотонин $2 . 10^{-7}$; Pf — I — декстроморамид $1 . 10^{-6}$; Pf — II — декстроморамид $2 . 10^{-6}$.

ми (атропин); локальными анестетиками; резерпином; гармином и гармалином; производными гуанидина.

Учитывая некоторые различия в расположенных в различных органах серотониновых рецепторах, *J. H. Gaddum* и *Z. P. Picarelli* (432) отдифференцировали два вида серотониновых рецепторов — так называемые D-серотониновые рецепторы (блокируются дибензилином и гидрированными алкалоидами спорыньи), локализированные в гладких мышцах, и M-серотониновые рецепторы (блокируются морфином), локализированные в нервных элементах. Вызванные действием серотонина коронарный рефлекс и рефлекс Бецольд'а — Яриш'а осуществляются посредством третьего типа рецепторов (*В. В. Закусов* — 52), названных T-серотониновыми рецепторами (*И. Н. Пидевич* — 202, 203), которые блокируются типиндолом.

Для выяснения некоторых сторон вопроса о строгой специфичности или осуществовании, так сказать, „мультипотентности" серотониновых рецепторов, нами был проведен ряд исследований с использованием преимущественно изолированного сегмента ileum морской свинки (166, 168, 171, 637, 638, 639, 645). В отдельных опытах были использованы также colon морской свинки, изолированная мышечная полоска fundus желудка крысы, изолированная мышечная полоска трахеи теленка, vas deferens крысы. Было испытано большое число фармакологических веществ на возможное антисеротониновое действие. Одновременно с этим, для выяснения того, является ли обнаруженное в случае антисеротониновое действие данного фармакологического вещества его основным специфическим качеством, или это лишь частичная манифестация так сказать, „полирецепторной" активности, мы поставили эксперименты с гистамином, ацетилхолином и двухлоридом бария. Было прослежено также влияние серотонина и антисеротонина 5-бензилоксиграмин на гистаминные и мускариновые рецепторы.

В качестве критерия антагонистического действия в отношение вызванного данным стимулятором спазма используемого гладкомышечного препарата, было принято выражение в процентах ингибирование эффекта соответствующего стимулятора, добавленного в водяную баню 1 минуту спу-

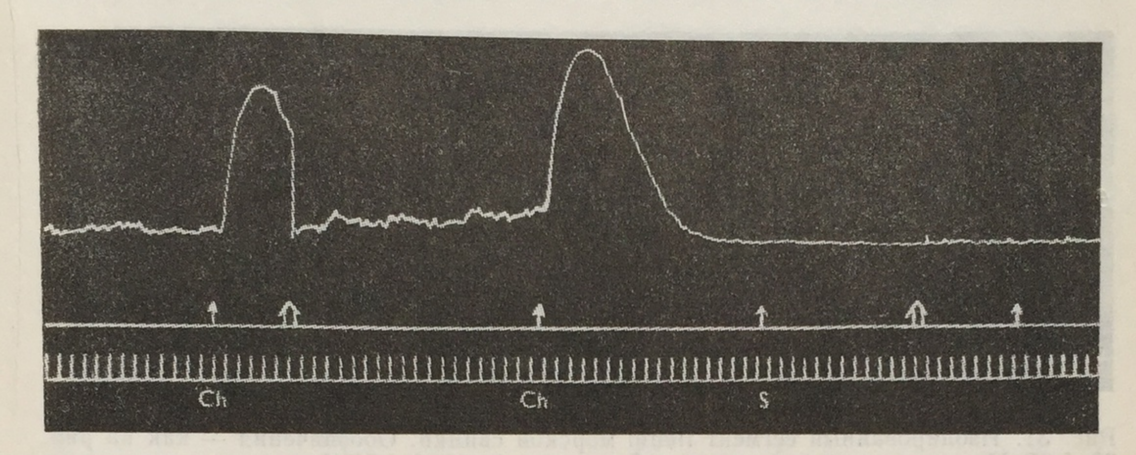


Рис. 30. Изолированный сегмент ileum морской свинки. Обозначения — как на рис. 29. Ch — хинин 1 : 10^{-4}, S — серотонин 2 . 10^{-7}.

стя после предварительного введения предполагаемого антагониста. В ограниченном числе опытов были построены кумулятивные кривые „концентрация-эффект". В одной части опытов на ileum морской свинки используемые концентрации испытуемых веществ вычисляли в граммах, во всех остальных опытах использовались молярные концентрации. Для того, чтобы избегнуть возможной тахифилаксии к серотонину, отдельные введения серотонина производили в интервалы от 5 до 10 мин, причем жидкость в водяной бане сменяли неоднократно.

В условиях проводимых экспериментов значительное число исследуемых наркотических анальгетиков (морфин, декстроморамид, метадон, пентазоцин, фентанил, меперидин) в концентрации 1.10^{-5} тормозили серотониновый спазм ileum на 80—100% (серотонин в дозе 2.10^{-7}). Особо сильно выраженным (100%) был ингибирующий эффект пентазоцина, декстроморамида, пиритрамида, метадона и фентанила (рис. 29).

Пиритрамид, даже в концентрации 2.10^{-7}, вызывал значительное и длительное торможение серотонинового эффекта. Слабый, по существу неспецифический, эффект на серотониновый спазм ileum оказали кодеин, этилморфин и аллилнорморфин.

Ненаркотические анальгетики диметиламинофеназон (амидофен), фенилбутазон и метамизол (анальгин), а так же салицилат натрия и другие испытанные нами вещества не оказали эффекта на серотониновый спазм.

Хинин, который в концентрации 1.10^{-4} сам вызывал спазм, одновременно предупреждал серотониновое сокращение (рис. 30).

Из известных как типические блокаторы D-серотониновых рецепторов были исследованы диэтиламид лизергиновой кислоты, дигидроэрготамин, метисергид и бензилоксиграмин. Все эти вещест-

ва в концентрациях порядка 1.10^{-7} блокировали серотониновые эффекты на ileum морской свинки. LSD в отдельных опытах вызывал отчетливое и стойкое повышение тонуса кишок. Однако, и в этих случаях серотонин не оказывал эффекта (рис. 31).

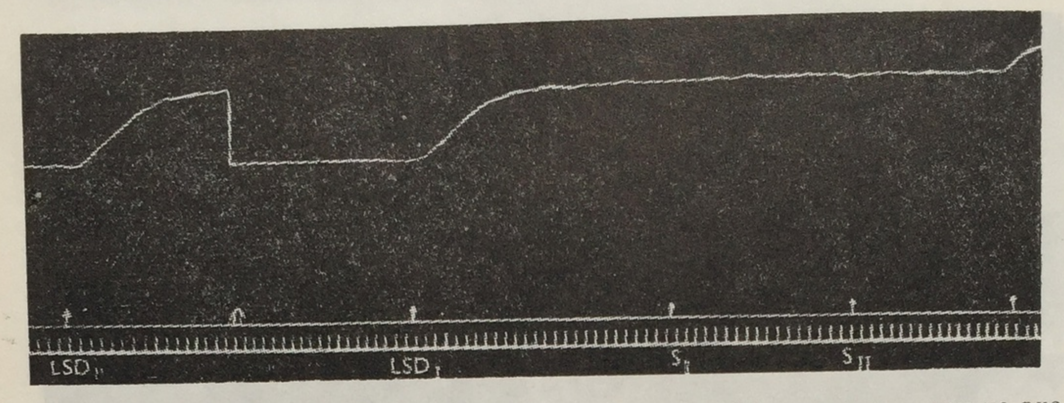


Рис. 31. Изолированный сегмент ileum морской свинки. Обозначения — как на рис. 29. LSD II — диэтиламид лизергиновой кислоты $1 . 10^{-6}$; LSD I — диэтиламид лизергиновой кислоты $1 . 10^{-7}$; SI — серотонин $1 . 10^{-9}$; S II — серотонин $1 . 10^{-8}$.

Оказалось, что как α-, *так* и *β-адреностимуляторы и блокаторы* в отношение прослеживаемого показателя действуют как антисеротонин (l-норадреналин 1.10^{-6}, изопропилнорадреналин 1.10^{-6},

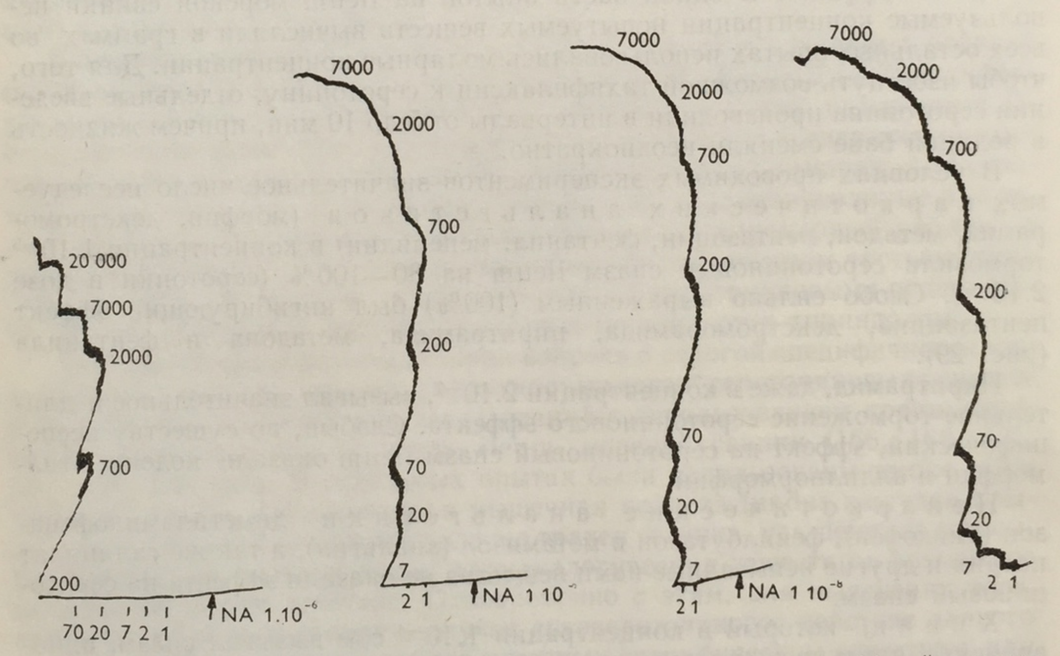


Рис. 32. Регистрограммы кумулятивных кривых „концентрация — эффект“ — самая правая только с серотонином ($n \times 10^{-8}$), остальные три — с серотонином на фоне различных разовых концентраций норадреналина (опыты на изолированной мышце трахеи теленка).

дигидроэрготамин 1.10^{-6}, фентоламин 1.10^{-6}, дибенамин, пропранолол 1.10^{-8} — рис. 32—38). В опытах на colon морской свинки определенное антисеротониновое действие показывают, также, β-адреностимулятор арлидин (нилидрин 1.10^{-6} M) и β-адреноблокатор тразикор в концентрации 1.10^{-7} M.

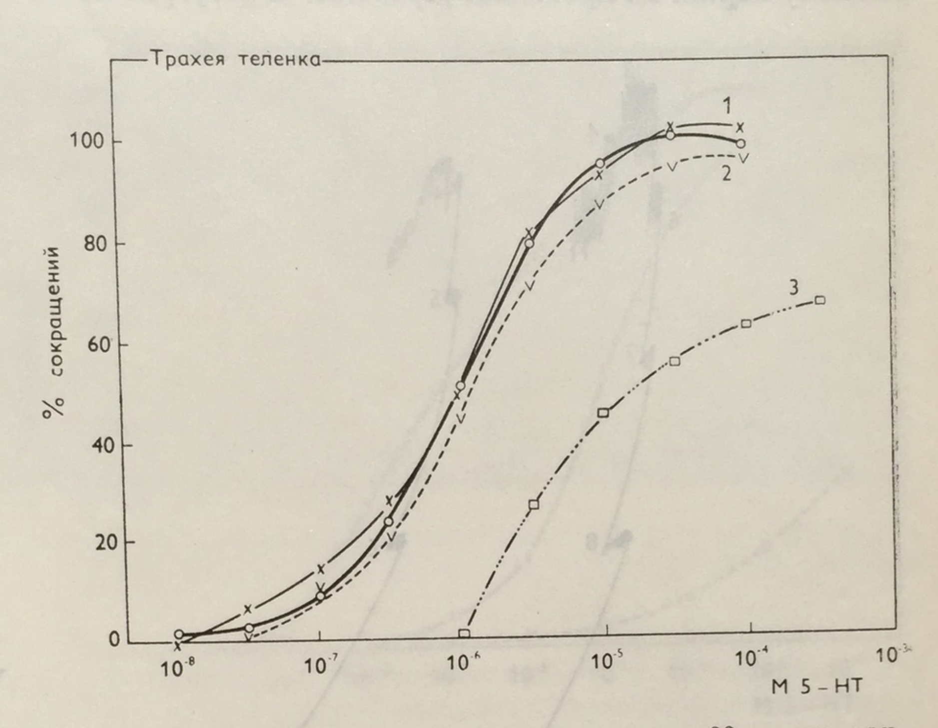


Рис. 33. Результаты тех же опытов, как и на рис. 32 в виде кривых „логарифм концентрации — эффект". 1, 2 и 3 обозначены кривые эффекта серотонина на фоне норадреналина в концентрациях 1.10^{-8}, 1 . 10^{-7} и 1 . 10^{-6}.

Умеренную антисеротониновую активность проявляет стимулятор мускариновых рецепторов фуртретоний в дозе 1.10^{-9}M (эксперименты на colon морской свинки), а блокатор тех же холинергических рецепторов атропин в концентрации 1.10^{-6} вызывает продолжительно задерживающуюся полную блокаду серотониновых рецепторов (рис. 39).

Блокирующее действие оказал также местный анестетик новокаин.

Проведенные опыты, подтвердив ряд известных литературных данных, расширили список веществ с антисеротониновым действием новыми фармакологическими средствами. Существенный практический интерес может иметь обнаруженное антисеротониновое действие ряда новых анальгетиков морфинового типа.

Принимая во внимание результаты изложенных экспериментов, оправдано допустить, что в основе серотонинового эффекта лежат процессы, определяемые не только взаимодействием агониста со специфическим для него рецептором, но и взаимодействием множества других веществ (в том числе у нас есть все основания предполагать и эндогенные метаболиты) с

целым „созвездием“ рецепторов, с настоящей рецепторной констелляцией (166, 637). Объединяющим эту рецепторную констелляцию как серотониновую рецепторную констелляцию является то, что серотонин взаимодействует с каждым ее элементом при условии, что к каждому из них он проявляет „сродство“ и „внутреннюю активность“ (см.

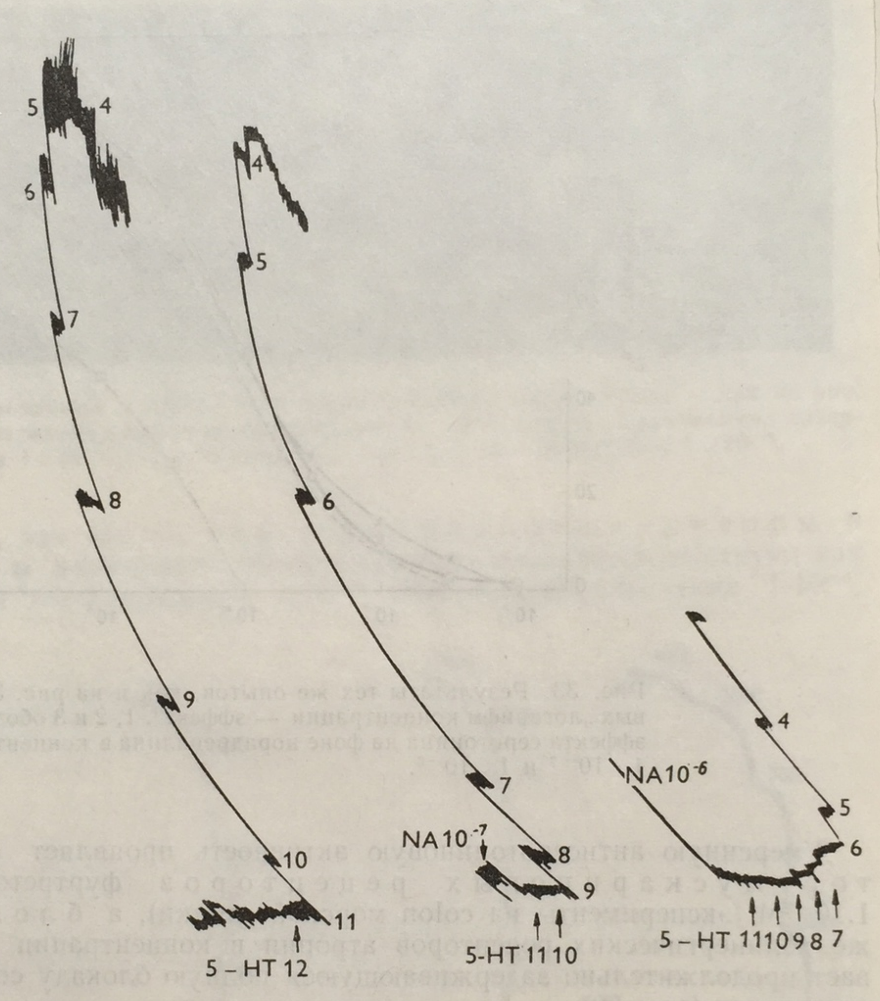


Рис. 34. Регистрограммы кумулятивных кривых „концентрация — эффект“. Кривые слева направо — первая только с серотонином; вторая и третья — серотонин на фоне предварительно введенного норадреналина (опыты на полосках fundus желудка крысы). Цифрами обозначена отрицательная степень молярной концентрации серотонина.

гл. „Сродство (аффинитет) и „внутренняя активность“ фармакологических веществ“. Наряду с этим, те или иные фармакологические агенты (а также биологически активные эндогенные метаболиты) соответственно существующему избирательному сродству взаимодействуют с теми или иными рецепторными элементами серотониновой констелляции. Отсутствие „внутренней активности“ этих веществ приводит к отсутствию мани-

фестированного эффекта. Однако, наступающие в результате взаимодействия изменения в соответствующих рецепторных элементах, ввиду их взаимосвязи в предполагаемой нами серотониновой рецепторной констелляции, препятствуют возникновению стимула и при взаимодействии се-

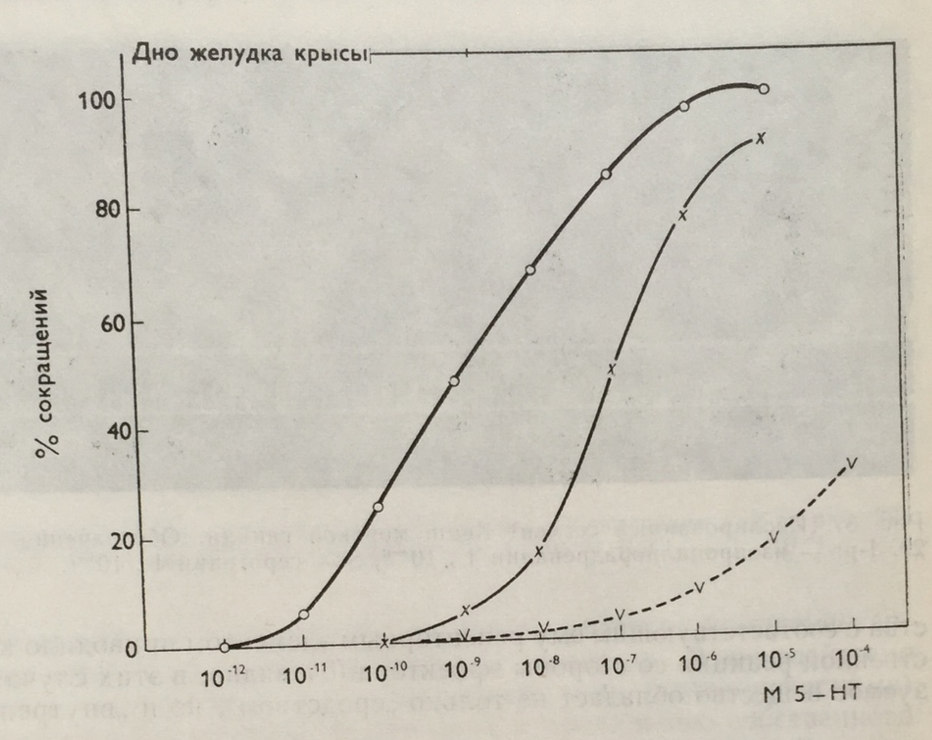


Рис. 35. Те же кумулятивные кривые, как на рис. 34, выраженные как кривые „логарифм концентрации — эффект".

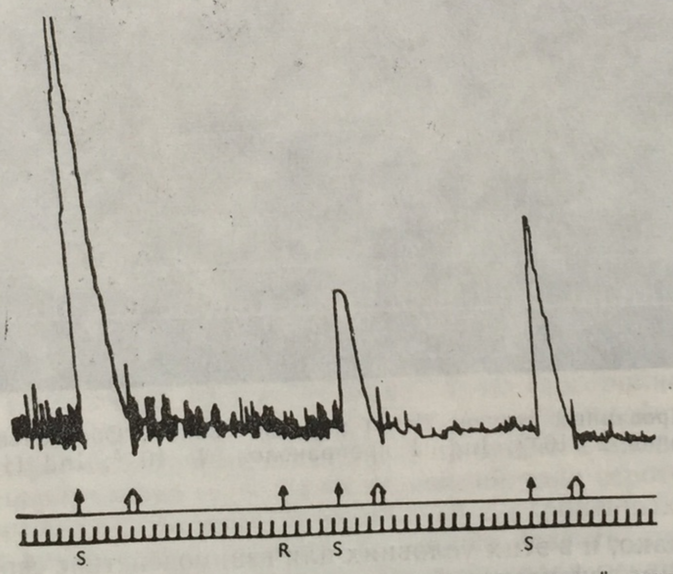


Рис. 36. Изолированный сегмент ileum морской свинки. Обозначения как на рис. 29. S — серотонин 2.10^{-7}; R — фентоламин 1.10^{-6}.

ротонина с его специфическим рецепторным элементом, уничтожают возникший стимул, не позволяя выявлению его эффекта. В других случаях (в некоторых опытах с диэтиламидом лизергиновой кислоты — рис. 31, с хинином — рис. 30) взаимодействие данного фармакологического веще-

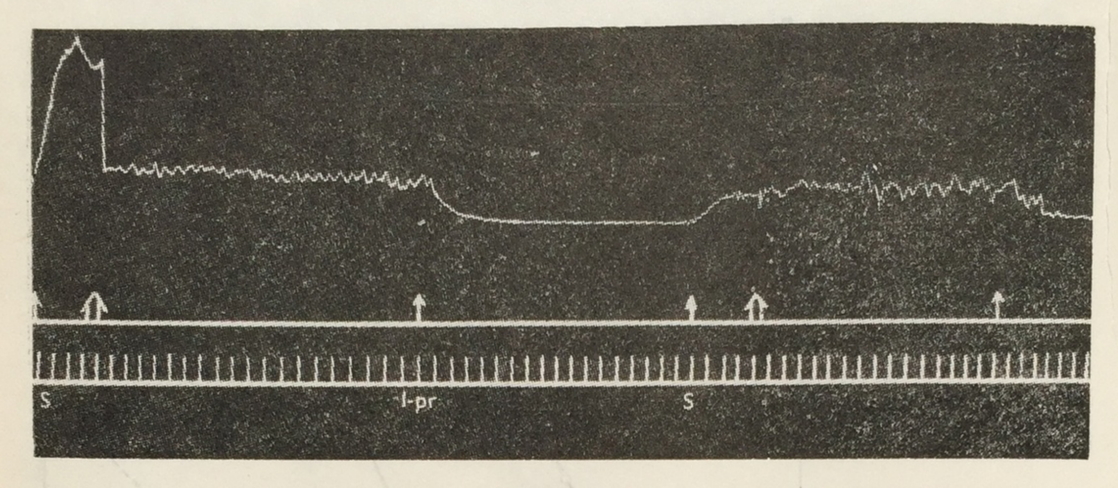


Рис. 37. Изолированный сегмент ileum морской свинки. Обозначения как на рис. 29. I-pr — изопропилнорадреналин $1 \cdot 10^{-6}$, S — серотонин $1 \cdot 10^{-7}$.

ства с соответствующим ему рецепторным элементом приводило к непосредственной реакции со стороны эффектора (очевидно, в этих случаях используемое вещество обладает не только „сродством", но и „внутренней актив

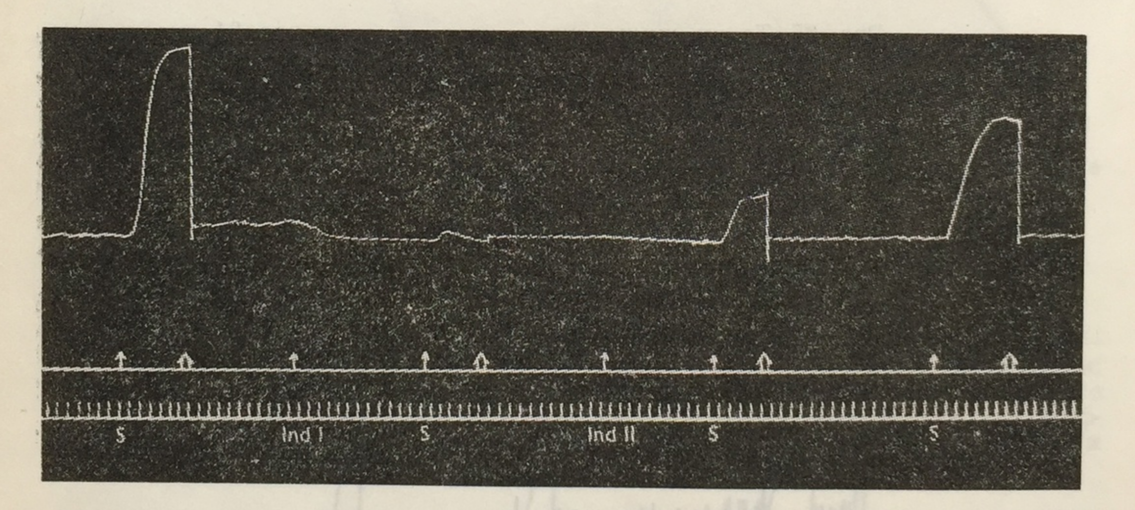


Рис. 38. Изолированный сегмент ileum морской свинки. Обозначения как на рис. 29. S — серотонин $2 \cdot 10^{-7}$; Ind I пропранолол $1 \cdot 10^{-5}$; Ind II — пропранолол $1 \cdot 10^{-6}$.

ностью"). Однако, и в этих условиях или взаимодействие серотонина с специфическим ему рецептором было невозможно, или результат этого взаимодействия уничтожался.

Для понимания механизмов, посредством которых осуществляются наблюдаемые нами влияния на серотониновый эффект, очень важно иметь ввиду также следующее. Известно, что кроме изостерического участка, который химически и пространственно комплементарен агонисту, в принципе в

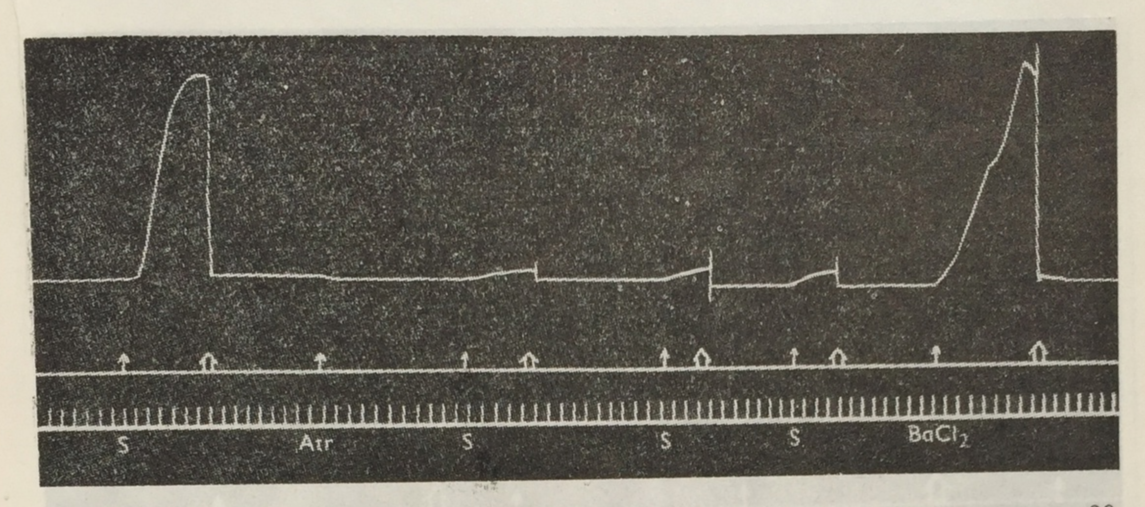


Рис. 39. Изолированный сегмент ileum морской свинки. Обозначения как на рис. 29. S — серотонин $2 \cdot 10^{-7}$; Atr—Atropinum sulfuricum $1 \cdot 10^{-6}$; $BaCl_2$ — $1 \cdot 10^{-4}$.

любой рецепторной системе могут существовать участки, комплементарные вещества которых не являютя изостерами агонистов. Взаимодействие этих веществ с соответствующими аллостерическими (аллотопическими) участками рецепторной системы не приводит к проявлению собственного эффекта, а, изменяя свойства изостерического участка рецепторной структуры, приводит к изменению эффектов агонистов (*И. В. Комиссаров* — 86). При этом аллостерический эффектор, в зависимости от своих свойств, может играть роль неконкурентного антагониста, вызывая аллостерическое ингибирование, или выступать в роли неконкурентного сенсибилизатора, вызывая аллостерическое облегчение эффекта агониста.

Принимая во внимание вышеизложенное, можно было бы допустить, что испытанные разнообразные фармакологические вещества, ингибирующие серотониновый эффект, действуют как аллостерические ингибиторы. Наблюдаемая определенная избирательность при влиянии на серотониновый эффект со стороны этих веществ требует взаимодействия этих предполагаемых аллостерических ингибиторов с достаточно хорошо дефинированными в структурно-химическом и пространственном отношении рецепторами (аллотопически расположенными по отношению к серотониновому рецептору в узком смысле слова), которые вместе с специфическим серотониновым рецептором оформили бы сложную серотониновую рецепторную систему. Эти дополнительные рецепторы, взаимодействие с которыми различных фармакологических веществ приводит к аллостерическим влияниям на генерирование стимула от взаимодействия серотонина с специфическим для него рецептором (вследствие индуцированных им конформационных или другого типа изменений), можно назвать „парасеротониновыми рецепторами“. В таком случае „серотониновая рецепторная констелляция“ представляла бы рецепторную систему, включающую специ-

фический серотониновый рецептор и находящиеся в определенных взаимосвязах и взаимодействиях с ним „парасеротониновые" рецепторы.

Возможно, однако, что в формировании серотониновой рецепторной констелляции участвуют и другие механизмы. В другой группе парасеро-

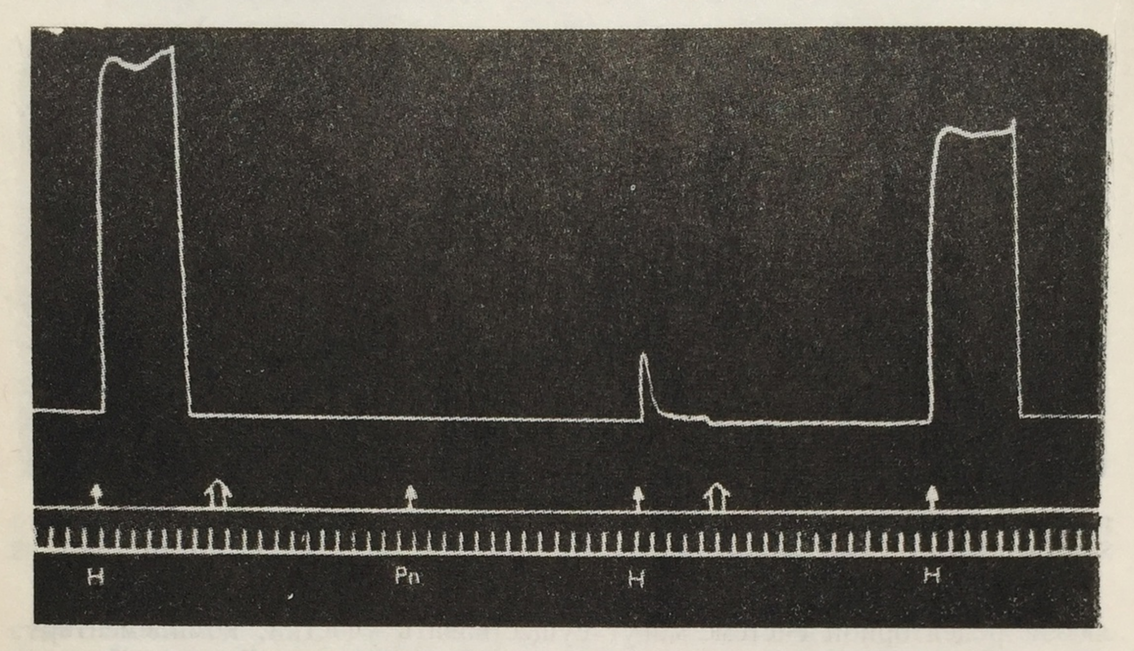


Рис. 40. Изолированный сегмент ileum морской свинки. Обозначения как на рис. 29. Н — гистамин $2 . 10^{-7}$; Pn — пиритрамид $1 . 10^{-5}$.

тониновых рецепторов, которые не действуют по механизму аллостерического ингибирования или стимулирования, могли бы генерироваться стимулы, эффект которых проявлялся бы посредством блокирования какого-нибудь звена из цепи процессов между серотониновым рецептором и эффектором, которые (процессы) генерируются при взаимодействии серотонина со специфическим для него рецептором.

Наряду с взаимодействием столь различных по своей фармакологической характеристике веществ с „серотониновой рецепторной констелляцией" оказалось, что многие из них б л о к и р у ю т и д р у г и е, известные также как специфические р е ц е п т о р ы. Так, например, проявившиеся в наших опытах как одни из наиболее активных блокаторов серотониновых рецепторов — анальгетики морфинового типа — взаимодействуют весьма активно, хотя и не так закономерно, также с гистаминовыми рецепторами. Метадон, меперидин, декстроморамид, пиритрамид и пентазоцин в концентрации 1.10^{-5} отчетливо блокируют гистаминный спастический эффект на ileum (гистамин в концентрации 1.10^{-7} — рис. 40).

Одновременно с этим, однако, следует подчеркнуть, что антигистаминное действие наркотических анальгетиков далеко не является их общим свойством. Классический представитель этой группы анальгетиков — морфин — не оказывает никакого антигистаминного эффекта.

Ингибирующее влияние на гистаминовое сокращение толстой кишки морской свинки (гистамин в концентрации 1.10^{-6}—1.10^{-7} M) оказали так-

же серотонин (1.10^{-6}—1.10^{-8}M) и антисеротонин — 5-бензилоксиграмин (1.10^{-5}—1.10^{-7}M).

В концентрации 1.10^{-5} метадон, меперидин, фентанил и пентазоцин полностью блокируют и холинергические рецепторы (ацетилхолин в кон-

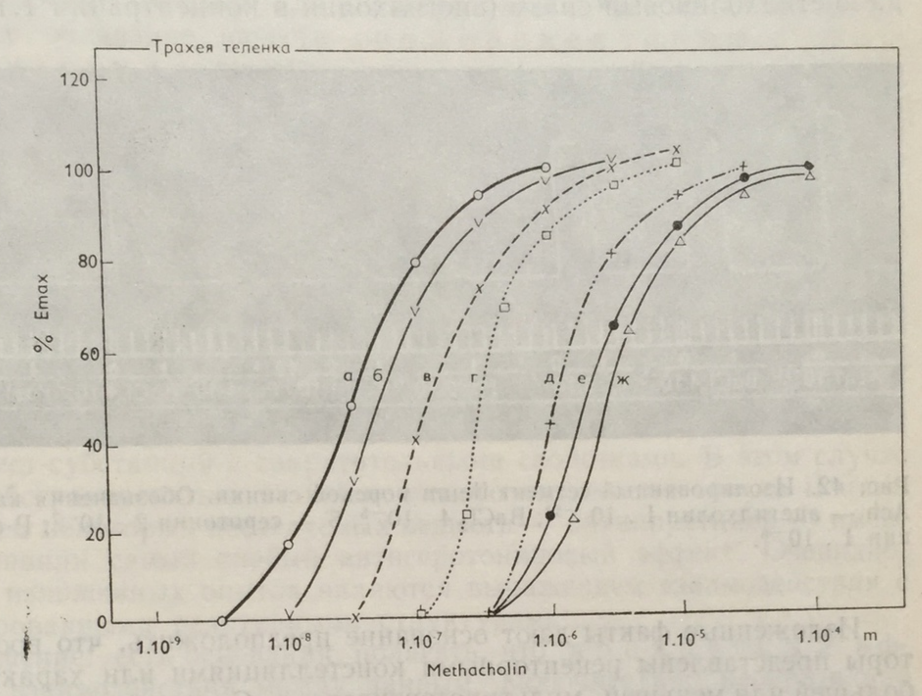


Рис. 41. Конкурентный антагонизм между изопропилнорадреналином и метахолином. Кривые „логарифм концентрации — эффект" (опыты на изолированной мышце трахеи теленка): а) — только метахолин; б) — ж) — метахолин на фоне изопропилнорадреналина в возрастающих концентрациях: 1.10^{-7}, 3.10^{-7}, 1.10^{-6}, 3.10^{-6}, 1.10^{-5}, 3.10^{-5}.

центрации 1.10^{-9}). Сильное ингибирующее влияние на ацетилхолиновый спазм оказали также пиритрамид и декстроморамид.

Морфин не оказал влияния на ацетилхолиновое сокращение.

Легкое холинолитическое действие (ингибирование эффектов ацетилхолина — 1.10^{-7} М и фуртретония — 1.10^{-6}М, эксперименты на изолированной толстой кишке морской свинки) оказали также серотонин (1.10^{-7}М), а также антисеротонин — 5-бензилоксиграмин (1.10^{-6}М).

β-адреностимулятор изопропилнорадреналин (1.10^{-7}—3.10^{-5}М) показал типический компетитивный антагонизм по отношению к холиномиметику метахолин (эксперименты на изолированной мышце трахеи теленка — рис. 41).

Было прослежено также влияние ряда испытанных веществ на вызванный действием $BaCl_2$ спазм ileum'а. Морфин слегка угнетал спазм от $BaCl_2$. Сильно угнетающий эффект на бариевый спазм оказали пиритрамид и меперидин в отличие от почти полного отсутствия эффекта со стороны пентазоцина (рис. 42). Ингибирующие эффекты в различной степени на перечисленные рецепторы оказали и некоторые другие из исследованных нами фармакологически активных веществ. Так, β-адреноблокатор пропранолол,

который в концентрации 1.10^{-5} абсолютно и практически необратимо предупреждал серотониновый спазм ileum'а, в значительной степени ингибировал также спастический эффект как гистамина (в концентрации 1.10^{-9}), так и хлорида бария ($BaCl_2$ в концентрации 1.10^{-4}), но почти не влиял на ацетилхолиновый спазм (ацетилхолин в концентрации 1.10^{-11}).

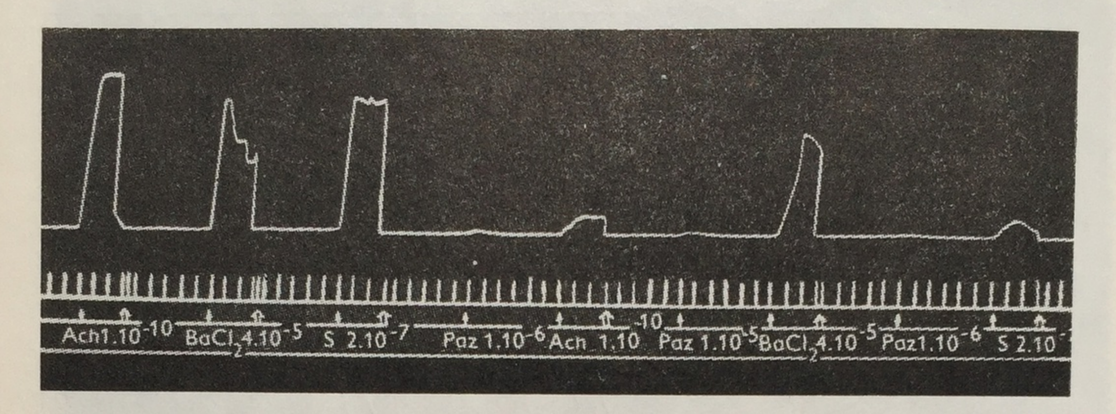


Рис. 42. Изолированный сегмент ileum морской свинки. Обозначения как на рис. 29. Ach — ацетилхолин $1 . 10^{-10}$; $BaCl_2$ $4 . 10^{-5}$; S — серотонин $2 . 10^{-7}$; P-az — пентазоцин $1 . 10^{-6}$.

Изложенные факты дают основание предположить, что вообще рецепторы представлены рецепторными констелляциями или характеризуются большей или меньшей „мультипотентностью". С другой стороны видно, что фармакологические вещества, оцениваемые как весьма специфически действующие, взаимодействуют не только с специфической для них рецепторной системой, но и с рецепторными элементами других рецепторных констелляций, соотв. с другими мультипотентными рецепторами. Иначе говоря, „полирецепторно действующих" фармакологических веществ весьма много.

Изложенные экспериментальные результаты показывают, что и вещества с более или менее противоположными фармакологически свойствами (например, α- и β-адреностимуляторы и адреноблокаторы) могут обладать весьма близкими отношениями с серотониновыми рецепторами. По этому показателю все эти вещества приобретают свойства „полирецепторных" фармакологических средств. Даже в проведенных нами экспериментах существующая в основных линиях диаметральная противоположность в действии двух веществ (пропранолол — изопропилнорадреналин) по показателю взаимодействия с серотониновыми рецепторами не только не наблюдалась, но, наоборот — эти два вещества в отношение указанного показателя показали аналогичное действие.

Следует отметить также отсутствие какой-либо закономерной зависимости между выраженностью основного свойства веществ данной группы (например, анальгетики, α-адренолитики и пр.) и интенсивностью антисеротонинового эффекта.

В конце следует подчеркнуть, что анальгетики морфинового типа, оказавшиеся в условиях наших опытов одними из наиболее активных блокаторов серотониновых рецепторов, а также принадлежащие и к совсем

другой группе β-адреностимулятор изопропилнорадреналин и β-адреноблокатор пропранолол, обладают и различно выраженной, для некоторых исследуемых веществ четко выявленной, антагонистической активностью в отношении спастического эффекта гистамина и ацетилхолина (соотв. метахолина). Иными словами, для антисеротонинов чуть ли не характерным является обладание качеств „полирецепторных“ фармакологических веществ.

В условиях проведенных нами экспериментов (быстрый учет эффектов на изолированном органе) вряд ли можно предполагать какие-либо влияния на метаболизм экзогенного серотонина в реагирующем субстрате, равно как и какое-то временное неспецифическое парализирование сократительных возможностей гладкомышечных элементов ileum'а, которое детерминировало бы неспецифическую невозможность реагировать на использованный после введения испытуемых веществ серотонин. Ни одно из исследованных нами веществ с сильно антисеротониновым действием не вызывало релаксации ileum'а, а хинин даже сокращал сегмент кишки (и одновременно противодействовал развитию серотонинового спазма). Ни одно из этих веществ не предупреждало эффект всех используемых нами тест-субстанций с сократительными свойствами. В этом случае мы можем абстрагироваться от наблюдаемого понижения тонуса ileum'а под действием некоторых исследуемых веществ — антипиретиков — именно они проявили самый слабый антисеротониновый эффект. Очевидно, результаты изложенных опытов являются выражением взаимодействия с специализированными реактивными структурами.

В заключение: есть основания полагать, что конкретный эффект от взаимодействия между данным, включительно избирательно действующим, фармакологическим веществом и рецепторами в значительной степени будет определяться динамически изменяющимися в ходе метаболических процессов соотношениями между элементами отдельных рецепторных констелляций, каждая из которых имеет свою специфическую химическую и стерическую ньюансировку. Наряду с этим меняющееся в зависимости от наличного функционального или патологического состояния организма образование тех или иных биологически активных метаболитов может выступать в роли фактора, аллостерически ингибирующего или облегчающего стимул, возникающий при взаимодействии агониста с комплементарным ему рецептором. И, очевидно, все это может быть одним из основных факторов, детерминирующих индивидуальные особенности фармакологических действий и эффектов.

О НЕКОТОРЫХ ОСНОВНЫХ ПОЛОЖЕНИЯХ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ*

На сегодняшний день известны вещества, которые действуют в дозах порядка микрограммов на килограмм веса. Элементарное сопоставление числа лекарственных молекул с числом молекул в организ-

* В составлении этой главы использованы труды главно следующих авторов: *E. J. Ariëns, J. M. van Rossum, A. M. Simonis, F. G. van den Brink, W. D. M. Paton, H. G. Mautner, A. Goldstein и соавт.*, данные в литературе под номерами 272, 273, 274, 277—284, 319, 320, 574, 609—612, 614, 686—688, 690.

ме уже показывает, что в таких случаях только совсем малая часть молекул организма участвует во взаимодействии с молекулами лекарства. И логично принять, что молекулы организма, взаимодействующие с молекулами лекарства, каким-то образом отграничиваются от других молекул в организме, так же как логично принять, что молекулы фармакологического вещества проявляют специальное сродство к определенным молекулам организма. Как уже было показано, эти молекули, или части молекул (или комплексы молекул), во взаимодействие с которыми вступает данное лекарство, называются их *рецепторами* (по отношению к вызванному специфическому эффекту). Но, конечно, эти молекулы (молекулярные комплексы), с которыми взаимодействуют лекарства со специфическим действием, не являются абстрактными понятиями, существующими в организме в какой-то мифической независимости. Непосредственная биологическая среда, в которой расположен рецептор и которая опосредствует все влияния организма на рецептор, так называемая биофаза, имеет исключительное значение для взаимодействия между фармакологическим веществом и рецептором и сказывается на характере стимула, который будет генерироваться в рецепторе.

Если попытаться в основных линиях проследить последовательность *процессов, начиная с применения лекарства и кончая фармакологическим эффектом*, мы сможем разграничить три главных этапа различного характера.

1. Введение лекарства приводит к созданию определенной *концентрации* в так называемой *биофазе*, т. е. в непосредственной близости с рецепторами, или, точнее говоря, в том секторе системы, где происходит взаимодействие с рецепторами. Эта концентрация зависит от дозы лекарства, но еще и от многих других факторов, часть которых все еще не известна. Среди факторов, влияющих на резорбцию, циркуляцию, активный и пассивный транспорт сквозь мембрану, на фиксирование и освобождение лекарства от места связи, на метаболизм и выделение лекарства, следует подчеркнуть избранные пути введения лекарства, расположение рецепторов в организме, количество „тихих" рецепторов этого лекарства, такие свойства лекарства как водо- или жирорастворимость, поверхностное напряжение, соотношение между диссоциированными и недиссоциированными молекулами при существующей pH. Большое значение имеют последствия биотрансформации лекарства — в одних случаях приводящие к биоактивации (когда продукт метаболизма более активен, чем само лекарство) или гораздо чаще — к инактивации.

2. Присутствие фармакологического вещества в биофазе приводит к *взаимодействию между его молекулами и рецепторами* и таким образом — к изменениям на уровне рецептора. Степень этих изменений зависит от *концентрации* фармакологического вещества в биофазе и от его *сродства и присущей ему активности*. Результатом взаимодействия между лекарством и рецептором является образование так называемого *стимула*.

3. В конечном счете, стимул приводит к манифестированному *эффекту*. Однако между стимулом и эффектом может существовать множество этапов, могут вмешиваться многие факторы. Вот почему между стимулом и эффектом могут существовать самые различные отношения: линейное, по закону „все или ничего", другие нелинейные отношения. Ха-

рактер отношения между стимулом и эффектом может зависеть и от того, какой феномен избран в качестве „эффекта"; например, в случае спазмогенного действия „эффектом" может быть мышечное сокращение, деполяризация мембран, ток калиевых и натриевых ионов и пр.

Эффект проявления стимула зависит от состояния эффекторной системы, от вмешательства компенсаторных механизмов и пр.

Если мы хотим изучить процессы, протекающие при взаимодействии фармакологического вещества с рецептором, следовало бы или обеспечить константность 1 и 3 этапов, или элиминировать эти этапы. В условиях целостного организма практически невозможно достигнуть константности этих фаз. Такие факторы, как перераспределение и изменение скорости биотрансформации лекарства, в каждый следующий момент изменяют концентрацию лекарства в биофазе. Эффект, находящийся под влиянием такого множества переменных факторов в организме, тоже не может быть постоянным.

Вот почему молекулярная фармакология ориентируется на эксперименты преимущественно на изолированных органах. В этих случаях почти единственным детерминирующим фактором в первой фазе становится концентрация лекарства в ванне. Влияние таких факторов, как метаболизм, циркуляция и пр., сильно уменьшается и равновесие достигается легко и быстро. При опытах на изолированных органах и третья фаза также дает гораздо более постоянные данные, т. к. в этих случаях вообще исследуются гораздо более элементарные эффекты, чем в целом организме.

СРОДСТВО (АФФИНИТЕТ) И „ВНУТРЕННЯЯ АКТИВНОСТЬ" ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Будет ли вообще данное фармакологическое вещество взаимодействовать с определенным рецептором и если будет, то в каком масштабе осуществится это взаимодействие, определяется с р о д с т в о м (аффинитетом) фармакологического соединения к соответствующему рецептору. Для данной биологической системы количество образованных комплексов между фармакологическим веществом и рецептором определяется сродством фармакологического вещества к специфическому рецептору и от концентрации активного вещества в непосредственной близости с рецептором, в биофазе.

Вторым основным параметром каждого агониста является его „п р и с у щ а я (в н у т р е н н я я) а к т и в н о с т ь" (intrinsic activity), т. е. его качество вызывать эффект после его связывания с соответствующим рецептором. Занятие рецепторов молекулами фармакологического вещества, связывание фармакологического вещества с рецептором определяется сродством. Наступление изменений в конформации и (или) в распределении зарядов рецепторов, которые (изменения) являются предпосылкой для индуцирования стимула и, в конечном счете, — эффекта, определяется „внутренней активностью", присущей фармакологическому веществу.

По одной из теорий взаимодействия фармакологического вещества с рецептором, до тех пор, пока данное стимулирующее лекарство связано со своим рецептором („*occupation theory*"), возбуждение продолжает с такой интенсивностью, которая продиктована его „*intrinsic activity*" (*Ariëns*).

Эта так называемая „*occupation theory*" фактически представляет собой развитие на настоящем этапе наших знаний представлений *Ehrlich* и позднее *Clark*. (*A. J. Clark* — 1937 — 352, считал, что интенсивность действия находится в прямой зависимости от числа занятых рецепторов и является суммарным результатом их независимых друг от друга ответов, осуществляемых по закону „все или ничего").

Один из вариантов этой теории ставит ударение на предположении, что максимальная реакция может быть получена и тогда, когда только часть наличных рецепторов занята агонистом, откуда следует, что в норме налицо обилие „р е з е р в н ы х р е ц е п т о р о в". *R. P. Stephenson* (716) внес термин „*agonist efficacy*" для того, чтобы выразить свойство, заключающееся в способности данного фармакологического вещества вызывать сильный стимул лишь при частичном занятии соответствующих рецепторов. *Stephenson* было доказано, что некоторые агонисты вызывают высокий эффект, занимая лишь совсем малую часть рецепторов, тогда как другие (парциальные агонисты) дают только очень малый эффект, даже когда рецепторы полностью насыщены. Допуская наличие „резервных рецепторов", становится возможным объяснить некоторые особенности при антагонизме. Связываясь с той малой фракцией рецепторов, которая находится в распоряжении агониста, антагонист предупреждает обычные ответы на малые дозы агониста. При больших дозах, однако, молекулы агониста могут занять „резервные рецепторы", с которыми антагонист не связался, и, таким образом — привести к максимальному ответу, несмотря на продолжающееся присутствие антагониста в системе. Эта постановка требует иерархии рецепторов с различной степенью сродства для агониста (соотв. для антагониста). „Резервные рецепторы", которые связываются при использовании агониста в высоких дозах и таким образом способствуют преодолению антагонизма, должны быть нереагирующими с агонистом или антагонистом в предшествующих дозах.

Вторая основная теория, анализирующая вопросы взаимодействия фармакологического вещества с рецептором, подчеркивает важность в качестве главного критерия т е м п а, в к о т о р о м п р о т е к а ю т в з а и м о д е й с т в и я л е к а р с т в е н н ы м и м о л е к у л а м и и р е ц е п т о р а м и („*rate theory*"). По мнению создателя этой теории *W. D. M. Paton* (609, 612), вместо того, чтобы приписывать возбуждение самому з а н я т и ю рецепторов молекулами фармакологического вещества, следует отдать должное п р о ц е с с у этого занятия. Каждое связывание фармакологической молекулы с рецептором дает к в а н т в о з б у ж д е н и я. Величина ответа пропорциональна т е м п у взаимодействия фармакологического вещества с рецепторами. Этот темп зависит от концентрации свободных молекул фармакологического вещества, от концентрации свободных рецепторов и от K_1 — константы темпа связывания молекул фармакологического вещества с рецепторами. Таким образом отбрасывается предпосылка „оккупирования" рецепторов. По этой теории различие между агонистом и антагонистом определяется единственно величиной K_2 — константой т е м п а д и с с о ц и а ц и и. Если K_2 большое, темп диссоциации комплексов лекарства и рецепторов будет высоким. А это обеспечит быстрое освобождение рецепторов, что приведет к высокому темпу новых эффективных взаимодействий с лекарственными молекулами. Таким образом лекарства с высокой K_2 являются агониста-

ми. Напротив, если K_2 мала, уже сформированный комплекс „лекарство — рецептор“ будет стабильным, темп диссоциации будет низким, лишь небольшое число рецепторов будет освобождаться для новых связываний, в результате чего получится слабое возбуждение или вообще не будет достигнуто возбуждения. Следовательно, фармакологические вещества с низким K_2 будут обладать только слабой активностью агонистов или вообще будут лишены таковой. Стойкое занятие рецепторных мест таким лекарством значительно уменьшит число таких мест, которые были бы в распоряжении для связи с данным агонистом, так что лекарство будет себя вести как антагонист.

Иначе говоря, если один квант стимуляции сопутствует любому связыванию лекарства с рецептором, константа темпа диссоциации становится критической, потому что если она медленная, рецепторы остаются занятыми, дальнейшее связывание затрудняется и стимулирование ослабевает. На основании этого анализа можно предположить, что антагонисты были бы медленными в начале и при прекращении их действия, что агонисты были бы быстрыми, что парциальные агонисты показали бы наибольший эффект в начале действия, что антагонисты показали бы (если кто-нибудь может обнаружить это) начальное возбуждение и что все эти ответы подчинялись бы количественно известным простым отношениям. Короче говоря, эта теория позволяет количественно взаимно связать тип действия и кинетику агонизма и антагонизма.

Действительно, можно привести примеры начального стимулирования и последующего затем блокирования антагонистов. Никотин в начале своего действия возбуждает клетки вегетативных ганглий, после чего блокирует их таким образом, что они уже не отвечают на различные агонисты, включая и на сам никотин. Как было упомянуто выше, согласно рассматриваемой теории, стимулирование является результатом п р о ц е с с о в связывания лекарственных молекул и рецепторов. И так как в начале действия антагонистов, когда все рецепторы свободны, имеются условия для большого числа связываний молекул фармакологического вещества с рецепторами, то можно наблюдать стимулирующий эффект. Следует отметить, однако, что предсказанное этой теорией начальное возбуждение при действии антагонистов, как, например, с никотином, наблюдается далеко не у всех антагонистов.

„Rate theory“ позволяет понять и явление так называемого „з а т у х а н и я“ („*fade*“), при котором, после того как агонист вызвал непосредственный пиковый ответ, наблюдается ослабевание ответа до равновесного уровня. Эта теория предвидит подобное поведение для всех агонистов, так как начальный темп сочетаний „лекарство—рецептор“ логически должен быть более высоким, чем вероятный темп во время стабильности. Однако известны многие случаи, при которых „затухания“ вообще не наблюдается.

Еще один пример в поддержку теории *Paton*. По этой теории обменное время для взаимодействия молекул одного агониста с соответствующими ему рецепторами должно быть гораздо более кратким, чем необходимое обменное время для молекул антагониста. Это требование, вообще говоря, поддерживается относительно низким сродством агонистов к рецепторам. Так, например, известно, что связь всех холинергических агонистов с ре-

цепторами кратковременна, тогда как антагонисты ацетилхолина отличаются стойкими связями. Отсюда можно сделать вывод, что способность стимулирования (или „внутренняя активность“ лекарства — „intrinsic activity“, „efficacy“) в обязательном порядке зависима от темпа взаимодействия лекарственных молекул с рецепторами.

Мы не будем останавливаться на других, второстепенного значения, молекулярных теориях о взаимодействии фармакологических веществ с рецепторами.

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ КЛЕТОЧНОЙ И ТКАНЕВОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Справедливо спросить, что означает „клеточная" (и „тканевая") фармакология. Ведь раз данное лекарство действует на организм, то это действие будет локализировано в тех или иных клетках (соответственно в тканях). Иначе говоря, — существует ли не клеточная фармакология?

Данные соображения несомненно основательны. Но в этом случае речь идет не об этом. О клеточной фармакологии мы говорим тогда, когда при изучении взаимодействия фармакологического вещества с организмом мы пользуемся цитологической (соответственно гистологической) техникой (по Csáky T. Z., Deysson G. — 365, 384) и когда мы направленно изучаем лежащие в основе действий лекарств, вызванные ими изменения в тканях, клетках и субклеточных структурах. Следует подчеркнуть также, что насколько перспективным является это направление в фармакологии, настолько все еще разрозненны исследования и данные, которыми мы располагаем в этой области.

Клеточная фармакология исследует роль клеточных и вообще различных биологических мембран в транспорте фармакологических веществ. С помощью радиоизотопного индикаторного метода она изучает распределение лекарств в различных тканях, клетках и субклеточных структурах; используя фракционированное центрифугирование тканевых гомогенатов, анализирует участие различных субклеточных структур в реализации фармакологических действий и эффектов и т. д.

Нет фармакологической проблемы, которая не требовала бы исследований цитологического характера. Вместе с успехами, свидетелями которых мы стали за последние десятилетия в области цитологии, которые позволили исследовать клетку в ее динамике, резко возросло и значение этого направления в фармакологических исследованиях. Достаточно упомянуть здесь замечательные результаты, полученные при прижизненном наблюдении клеток с помощью фазово-контрастной микроскопии или при электронно-микроскопическом изучении ультратонких срезов; возможность культивирования клеток при строго определенных, отвечающих требованиям экспериментирования условиях; проведение физико-химических исследований на изолированных путем дифференциального центрифугирования клеточных компонент, а также возможности прецизного локализиро-

вания действующих агентов путем маркирования их радиоактивными изотопами.

Широкое применение современной морфологической техники должно было бы сыграть важную роль в прогрессе современной фармакологии. Вместе с тем, следует отметить, что этому препятствуют трудности, указанные еще *A. G. Clark* в 1933 г. (351). Решение этих проблем требует использования различных наук и различных методик, но, к сожалению, все еще весьма мало фармакологов, которые способны сделать это, или которые, по крайней мере, достаточно ясно видели бы, что они могут требовать и получать от морфологии. На настоящем этапе развития наук и экспериментальных методик невозможно требовать от фармаколога, чтобы он был и морфологом. Однако, он должен знать, что может дать ему морфология, и должен стать организатором оптимально сработанных коллективов экспериментаторов с различным профилем.

Можно разграничить два основных направления в клеточной и тканевой фармакологии. Одно из них интересуется преимущественно изменениями, наступающими в тканях и клетках под влиянием лекарства. Основной задачей другого направления является, с помощью методов морфологического исследования, дать по возможности количественную характеристику распределения фармакологического вещества в различных органах, тканях, клетках и субклеточных структурах.

Возможность заснять на пленку в контрастной фазе клеточные и тканевые культуры позволила изучить эффекты действия лекарств на движения ядра, на активность митохондрий, на образование вакуолей и т. д. Примером результатов такого вида исследований может быть изучение *J. Frederic* (426) изменений в митохондриях в культурах фибробластов, наступающих под влиянием различных фармакологических и токсических веществ. Детергенты препятствуют развитию активных изменений в форме митохондрий, что, вероятно, обусловливается блокадой метаболического обмена между митохондриями и цитоплазмой. 2—4-динитрофенол четко стимулирует активные движения митохондрий, которые становятся более длинными и более плотными; с другой стороны, наблюдаются более частые контакты между ядром и митохондриями; это, по-видимому, означает активирование клеточного метаболизма. Под влиянием фенилуретана наблюдается замедление активных изменений в форме митохондрий; после этого спонтанного обратимого явления может произойти необратимое изменение.

На клеточных культурах сердца цыплячьего эмбриона, клетки которого были диссоциированы с помощью трипсина, изучалось действие хинидина. Наблюдалось снижение числа пульсирующих клеток и уменьшение частоты и амплитуды сокращений, причем эти изменения в функциях клеток не сопровождались изменениями в числе живых клеток. Этому действию на метаболизм, приводящему к изменению в функциях, сопутствовали изменения в структуре клетки: фрагментация митохондрий и вакуолизация (по Deysson G. — 384). Очевиден большой интерес, который представляет техника подобного рода для углубленных изучений сердечных медикаментов.

Ряд исследований представили убедительные факты об изменениях в клеточной ультраструктуре, наступающих под влиянием различных фармакологических и токсических веществ. Наблюдалось: расширение эргастоплазмы и изменения в митохондриях клеток костного мозга под влиянием

бензинового отравления (607); изменения в эндоплазматическом ретикулуме клеток печени при отравлении CCl_4, которые сопровождались замедлением белкового синтеза (711); изменения в эндоплазматическом ретикулуме и в митохондриях клеток печени, контрастирующих с сохраненным нормальным видом ядра, аппарата Гольджи и эктоплазматических мембран при отравлении метанолом (646); появление внутриядерных включений в клетках канальцев почек при сатурнизме (295, 653).

В таблице 5 и на рис. 43 схематически представлены основные клеточные структуры и их важнейшие свойства и функции (цифровые обозначения на рис. 43 показывают данные в таблице под теми же номерами клеточные структуры) — по W. Scheler (696).

ТАБЛИЦА 5

Клеточные структуры	Важнейшие свойства и функции
1. Клеточная мембрана	Отмежевание клетки от среды, место вещества энергетического обмена со средой; электрическая активность
2. Пиноцитарные пузырьки	Принятие макромолекулярных растворенных веществ
3. Аппарат Гольджи с секреторным каналом и капельками секрета	Образование и выделение секрета
4. Митохондрии	Энергообразование (образование АТФ), дыхание, окислительное фосфорилирование
5. Свободные рибосомы	Синтез белков
6. Эндоплазматический ретикулум	Синтез белков, внутриканальцевое движение веществ
7. Ядрышко	Депонирование РНК (?)
8. Клеточное ядро	Носитель генетической информации, репликация, образование m—РНК, образование NAD
9. Ядерная мембрана	Отмежевание ядра от цитоплазмы, обменные процесы между ядром и цитоплазмой
10. Основная плазма	Гликолитический обмен веществ
11. Лизосомы	Катаболические энзимные процессы

Можно привести еще множество примеров, когда фармакологические действия коррелируют с морфологически установимыми изменениями. Так, например, глюкокортикокоиды увеличивают так называемое сахарозное пространство. В норме сахароза распределяется только во внеклеточном пространстве. После принятия кортизона сахароза уже может проникать в клетки печени и мышц. Проникание сахарозы осуществляется по каналам так называемых гладких (или β-) мембран эндоплазматического ретикулума, число которых после кортизона увеличивается (448). Эстрогены вызывают четкие электронно-микроскопические структурные изменения в плазменной мембране эпителиальных клеток матки; тироксин и 2,4-динитрофенол приводят к увеличению митохондриальных септ. Уста-

новленное электронно-микроскопически увеличение „гладких“ мембран эндоплазматического ретикулума после барбитала, толбутамида и других энзимных индукторов обусловливается увеличением биосинтеза белков, что приводит к увеличению количества микросомальных энзимов (675).

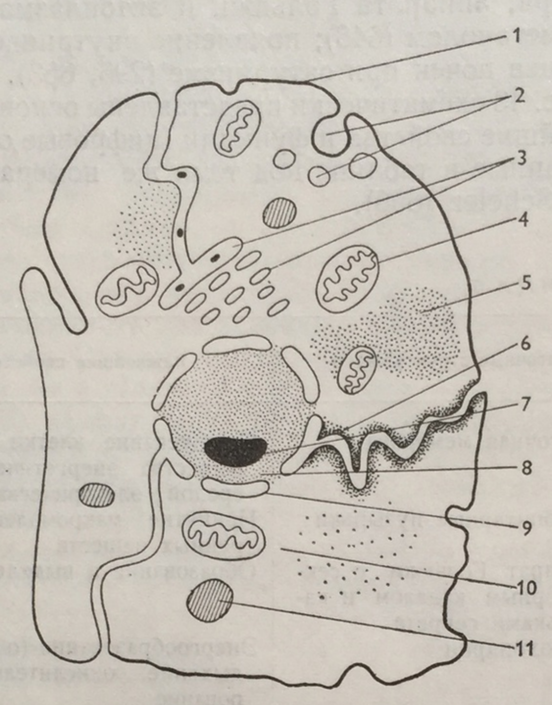


Рис. 43. Схема строения животной клетки с важнейшими клеточными структурами (W. Scheler). Объяснения даны в таблице 5.

В зависимости от применяемого противоракового средства наблюдались изменения в различных ультраструктурах исследованных асцитных опухолевых клеток (по Deysson G. — 384). Если нитромин и 8-азагуанин затрагивали одновременно ядро, митохондрии и эргастоплазмы, то под влиянием карцинофиллина наступали изменения преимущественно в цитоплазматических структурах, а l-парахлормеркурийбензоловая кислота действовала почти исключительно на уровне митохондрий. В связи с результатами этих исследований основательно высказывается мысль о целесообразности экспериментирования комбинированного лечения веществами, действующими на различные субклеточные структуры.

Ряд исследований относится к действию гормонов — обнаружены изменения в эргастоплазматических структурах клеток печени под влиянием фолликулина, предупреждение эффекта кастрации на ульстраструктуру предстательной железы при помощи тестостерона и др. (по Deysson G. — 384).

На суспензии (в трис-сахарозном растворе), полученных путем дифференциального центрифугирования митохондрий гомогената печени крысы, нами было изучено влияние 35 биологически активных веществ на спонтанно развивающееся набухание митохондрий (в качестве объективного критерия использовали автоматически регистрированные спектрофотометрически определенные изменения оптической плотности — 155, 627). Испытуемые вещества применялись в широком спектре концентрации и в различных комбинациях. Из изученных ферментов, Ко-факторов и субстратов дыха-

тельной цепи, окислительного фосфорилирования и цикла трикарбоновых кислот оказалось, что NADP (никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат) в 1.10^{-3} молярной концентрации и цитохром *c* в $0,3.10^{-3}$ молярной концентрации вызывают отчетливое набухание митохондрий. Этот факт по-

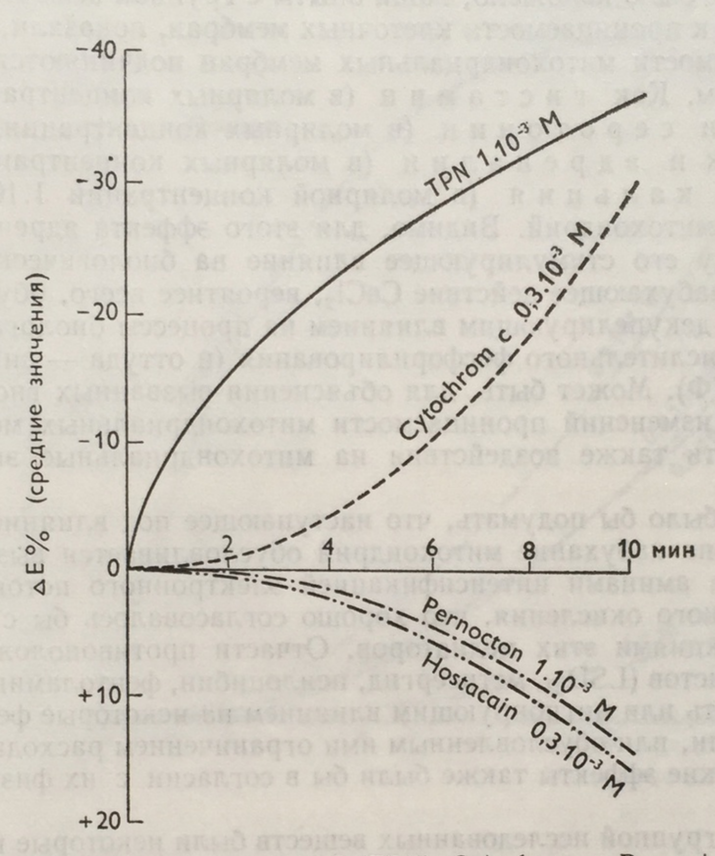


Рис. 44. Влияние NADP (TPN), Cytochrom c, Pernocton, Hostacain на объем митохондрий. По оси ординат — изменения значений экстинкции в процентах от исходных величин, с предварительным вычетом контрольных значений (изменения значений экстинкции в результате спонтанного набухания). Процент изменений экстинкции с отрицательным знаком (на оси ординат над абсциссой) выражает понижение оптической плотности и указывает на степень набухания митохондрий; процент изменений экстинкций с положительным знаком (на оси ординат под абсциссой) выражает повышение оптической плотности и указывает на степень сокращения митохондрий.

зволяет допустить, что набухание митохондрий находится в определенной зависимости от интенсивности электронного потока через дыхательную цепь.

В поддержку этого тезиса говорят и результаты опытов, проведенных нами с фармакологическими веществами, оказывающими ингибирующее действие на некоторые ферменты дыхательной цепи. Например, как локальный анестетик Hostacain, так и производное барбитурата Pernocton предупреждали спонтанное набухание митохондрий (рис. 44).

А д е н о з и н т р и ф о с ф а т (в 1.10^{-3} молярной концентрации) полностью блокирует спонтанное набухание митохондрий и даже вызы-

вает их сжатие. Можно полагать, что спонтанному переходу воды через мембраны во внутренность митохондрий противодействует АТФ — вероятно посредством обеспечивания энергии для действия некоего механизма, назовем его условно „механизм митохондриального водяного насоса".

Как уже было изложено, наши опыты с группой веществ, активных по отношению к проницаемости клеточных мембран, показали, что изменения в проницаемости митохондриальных мембран подчиняются другим закономерностям. Как гистамин (в молярных концентрациях от 1.10^{-3} до 1.10^{-8}) и серотонин (в молярных концентрациях от 4.10^{-3} до 4.10^{-8}), так и адреналин (в молярных концентрациях 1.10^{-3}) и хлорид кальция (в молярной концентрации 1.10^{-2}) вызывают набухание митохондрий. Видимо, для этого эффекта адреналина следует иметь ввиду его стимулирующее влияние на биологическое окисление, тогда как набухающее действие $CaCl_2$, вероятнее всего, обусловлено присущим ему декупелирующим влиянием на процессы биологического окисления и окислительного фосфорилирования (и оттуда — сниженное образование АТФ). Может быть, для объяснения вызванных гистамином и серотонином изменений проницаемости митохондриальных мембран нужно будет искать также воздействия на митохондриальные энзиматические системы.

Можно было бы подумать, что наступающее под влиянием серотонина и адреналина набухание митохондрий обусловливается вызванной этими биогенными аминами интенсификацией электронного потока в процессе биологического окисления, что хорошо согласовалось бы с физиологическими функциями этих медиаторов. Отчасти противоположные эффекты их антагонистов (LSD_{25}, метисергид, псилоцибин, фентоламин) можно было бы объяснить или ингибирующим влиянием на некоторые ферменты дыхательной цепи, или обусловленным ими ограничением расхода АТФ. Такие биохимические эффекты также были бы в согласии с их физиологическим действием.

Другой группой исследованных веществ были некоторые гормоны с выраженным влиянием на тканевое дыхание и водно-солевой обмен. Во всех использованных концентрациях (от $0{,}8.10^{-5}$ до $0{,}8.10^{-9}$ молярной концентрации) тироксин вызывал набухание митохондрий (рис. 45). Повидимому сниженное образование АТФ в результате вызванного тироксином декупелирования окислительного фосфорилирования от процесса биологического окисления и, с другой стороны, возможное компенсаторное усиление биологического окисления лежат в основе этого эффекта гормона щитовидной железы. Как гидрокортизон, так и альдостерон также вызывали известное набухание митохондрий.

Нейтрализованный экстракт корней женьшеня до pH 7,4 (содержащий биологически активные глюкозиды) в концентрации 1.10^{-3} и 1.10^{-4} вызывал выраженное набухание митохондрий. Полученные в ходе наших исследований на изолированных митохондриях данные о вызванном женьшеньем усилении процесса биологического окисления позволяют рассматривать и в этом случае набухание митохондрий как результат усиленного электронного потока через дыхательную цепь.

При комбинированном применении исследованных веществ, как уже было изложено, во многих случаях эффект комбинации не только в качественном, но и в количественном отношении различался от ожидае-

мого суммарного эффекта обоих ингредиентов. Так, комбинированное применение гистамина с другими веществами, которые в наших опытах также вызывали набухание митохондрий (тироксин, гидрокортизон, альдостерон, гиалуронидаза), во всех случаях вместо

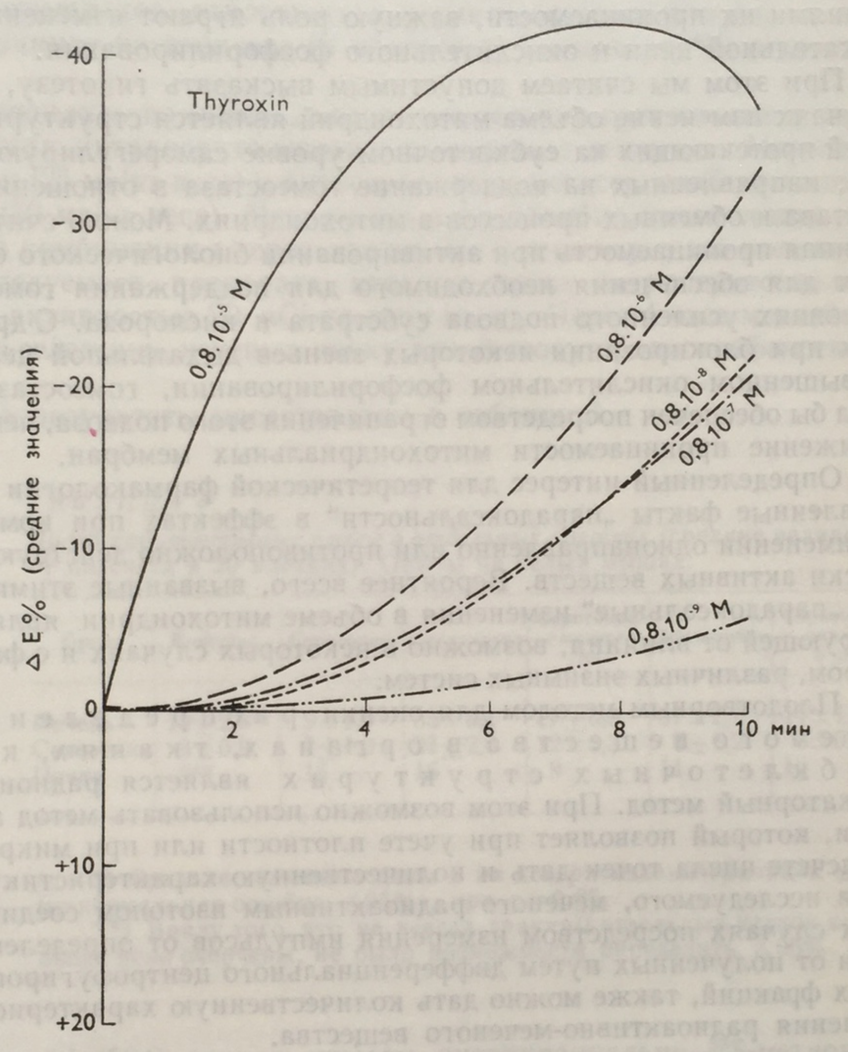


Рис. 45. Набухание митохондрий под влиянием тироксина в различных концентрациях. Обозначения как на рис. 44.

набухания вызывало сокращение митохондрий. Только комбинация гистамина с тироксином в концентрации 1.10^{-9} М (в этой концентрации гистамин давал „парадоксальный эффект": вместо набухания — сокращение митохондрий) дала набухание митохондрий.

Комбинированное использование АТФ с сукцинатом натрия, женьшеня, серотонином вызывает сокращение митохондрий, т. е. полное доминирование эффекта АТФ. Комбинация „АТФ — АДФ", вопреки ожиданиям, дает набухание митохондрий.

Подобные „парадоксы" наблюдались при комбинированном применении серотонина и антисеротонинов, адреналина

и адренолитиков, а также и при сочетанном воздействии еще многих других исследованных веществ.

Самым общим выводом, который может обсуждаться на основании сообщаемых здесь экспериментальных данных, является то, что для наступления структурных изменений в митохондриях, обусловливаемых изменениями их проницаемости, важную роль играют изменения в процессах дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования.

При этом мы считаем допустимым высказать гипотезу, что во многих случаях изменение объема митохондрий является структурной манифестацией протекающих на субклеточном уровне саморегулирующихся процессов, направленных на поддержание гомеостаза в отношение химического состава и обменных процессов в митохондриях. Можно считать, что повышенная проницаемость при активировании биологического окисления служит для обеспечения необходимого для поддержания гомеостаза в этих условиях усиленного подвоза субстрата и кислорода. С другой стороны, как при блокировании некоторых звеньев дыхательной цепи, так и при повышенном окислительном фосфорилировании, гомеостаз лучше всего был бы обеспечен посредством ограничения этого подвоза, чему содействует снижение проницаемости митохондриальных мембран.

Определенный интерес для теоретической фармакологии имеют и установленные факты „парадоксальности" в эффектах при комбинированном применении однонаправленно или противоположно действующих биологически активных веществ. Вероятнее всего, вызванные этими комбинациями „парадоксальные" изменения в объеме митохондрии являются результирующей от влияния, возможно в некоторых случаях и с фазовым характером, различных энзимных систем.

Плодотворным методом для оценки распределения исследуемого вещества в органах, тканях, клетках и субклеточных структурах является радиоизотопный индикаторный метод. При этом возможно использовать метод ауторадиографии, который позволяет при учете плотности или при микроскопическом подсчете числа точек дать и количественную характеристику распределения исследуемого, меченого радиоактивным изотопом соединения. В других случаях посредством измерения импульсов от определенных органов или от полученных путем дифференциального центрофугирования клеточных фракций, также можно дать количественную характеристику распределения радиоактивно-меченого вещества.

Приведем только два-три примера из этой области исследований. С помощью меченого по ^{60}Co вит. B_{12} было установлено следующее распределение витамина в различных субклеточных структурах печени мыши (725): митохондрии — 56%, цитоплазма — 30%, ядро — 8%, микросомы — 5%. После разовой массивной дозы меченого атебрина в субклеточных структурах печени мыши он был обнаружен в следующих количествах: 56% — в митохондриях, 28% — в ядрах, 16% — в микросомальной фракции и 8% — в цитоплазме (713). Симпатомиметик мефентермин показал следующее распределение в клетках печени (466): в водной фазе — 44%, в ядре — 34%, в клеточных мембранах — 13% и в митохондриях — 9%. Обнаружено, что в первые 1—2 минуты после введения ^{64}Cu ($0{,}4 \times 10^{-6}$ М меди в виде ^{64}Cu-ацетата; опыты на крысах линии Sprague — Dawley) основное количество меди накапливается в митохондриях, тогда как количество меди в микросомах и цитоплазме задерживалось на сравнительно низком уровне. Только после второй минуты количество включенной в эти фракции ^{64}Cu начинает расти пропорционально времени (691).

С помощью радиоизотопного индикаторного метода можно получить много сведений и о влиянии различных фармакологических веществ на предпочтительное включение в те или иные органы, ткани и клетки, участвующих в структурном оформлении или в энергетическом обмене веществ. Из проведенных нами опытов такого характера здесь мы приведем только часть результатов, относящихся к влиянию серотонина и некоторых антисеротонинов на тканевое (и клеточное) включение ^{35}S-метионина (188, 196).

Опыты проводились на мышах, которым в течение трех последовательных дней вводили интраперитонеально испытуемые вещества. Использовали: серотонин (25 мг/кг веса) и антисеротонины метисергид (5 мг/кг веса) и псилоцибин (30 мг/кг веса). Метисергид и псилоцибин вводили как раздельно, так и в комбинации с серотонином. На 3 день через два часа после введения исследуемого препарата вводили также интраперитонеально ^{35}S-метионин с активностью 20 μCi на одну мышь. Через 4 часа мышей забивали и брали селезенку, печень и почку для гистоауторадиографического исследования.

Полученные результаты представлены в таблице 6.

ТАБЛИЦА 6

Число радиоактивных следов в отдельных клетках (средние величины от подсчета в 20 клетках). Опыты на белых мышах.

Орган	Контроль	Серотонин	Метисергид	Серотонин +метисергид	Псилоцибин	Серотонин + псилоцибин
Печень	19±2,8*	9±1,9	35±3,1	27±3,0	37±2,7	14±1,9
Селезенка	8±0,9	7±1,0	21±2,0	12±1,3	8±1,2	6±0,9
Почка	9**	15	16	9	11	19

*) Средние величины даны в их доверительных границах $\pm ts_x$ (максимальная ошибка △95%), при p=0,95.

**) Ввиду того, что не всегда границы отдельных клеток канальцев ясно очерчены, не было возможности определить △95%.

J. Krawczynski (524) вводил крысам интракраниально ^{35}S-метионин одновременно с серотонином (2,5 мг/кг), диэтиламидом лизергиновой кислоты (250 мкг/кг), BOL (-2-бром-LSD — 250 мкг/кг), серотонин + LSD и серотонин + BOL. Через 3 часа после введения всех этих соединений было обнаружено подчеркнутое снижение специфической активности в белках мозга (по сравнению с контролем).

Учитывая, что кровно-мозговой барьер трудно проходим для серотонина, наши исследования были проведены на печени, селезенке и почке. Как видно из приведенных в таблице данных, влияние серотонина на включение ^{35}S-метионина в цитоплазму различных органов различно: включение в клетки печени оказалось ингибированным, а в клетки почечных канальцев — усиленным. В отличие от серотонина антисеротонины метисергид и псилоцибин отчетливо усиливают включение меченой аминокислоты

в цитоплазму клеток печени. Вызванное метисергидом увеличение включения и в селезенку, и в почки, позволяет допустить общее стимулирующее влияние этого антисеротонина на биосинтез белков. В опытах с псилоцибином, однако, в препаратах селезенки и почки не были обнаружены данные, указывающие на возможное усиление белкового биосинтеза. Принимая во внимание и данные *Krawczynski*, полученные в опытах с другими двумя антисеротонинами (LSD и BOL), следовало бы сделать следующие обобщения:

Как серотонин, так и антисеротонины метисергид, псилоцибин, диэтиламид лизергиновой кислоты и BOL влияют на включение ^{35}S-метионина в цитоплазматические белки. Это влияние может быть различно выявленным в различных органах. Оно обладает и различным характером, причем одни антисеротонины (метисергид — в отношение печени, селезенки и почек, псилоцибин — в отношение печени) могут усиливать цитоплазматическое включение ^{35}S-метионина, тогда как другие (LSD и BOL — в отношение мозга — данные *Krawczynski*) могут угнетать белковый бионсинтез. Эти результаты опытов приводят к выводу, что касается эффектов испытуемых веществ, что они не находятся в причинной связи со своим основным антисеротониновым свойством. Несмотря на это, однако, при комбинированном применении антисеротонинов с серотонином, в некоторых случаях (даже при качественно одинаковых эффектах применяемых по отдельности серотонина, метисергида и псилоцибина), по отношению к прослеживаемому показателю метаболизма могут проявиться антагонистические взаимоотношения (например, в отношение включения меченого метионина в клетки почечных канальцев при комбинации „серотонин-метисергид“). Наблюдаемое сглаживание эффектов при комбинированном применении серотонина с метисергидом, соответственно с псилоцибином, вряд ли можно рассматривать как взаимную нейтрализацию „серотониновых“ и „антисеротониновых“ эффектов. Скорее всего эти эффекты следовало бы рассматривать как результат разнонаправленных влияний применяемых в комбинации веществ на биосинтез белков.

Результаты вышеизложенных опытов трудно можно интерпретировать с точки зрения наших представлений о серотониновых рецепторах. В этом случае имеются эффекты серотонина, метисергида и псилоцибина на субстратный метаболизм, реализующиеся по механизмам, отличающимся от рецепторных. Очевидно, налицо случай детерминированных различиями в точке применения исследуемых веществ особенностями эффектов, которые не коррелируют с известными фармакологическими соотношениями этих веществ.

Приведенные примеры уже показывают, как с помощью методов клеточной фармакологии можно раскрыть ускользающие при обычных методах фармакологического анализа действия фармакологических веществ.

С помощью морфологических исследований можно установить и избирательное действие фармакологических агентов при различной локализации заболевания. Например, одна и та же опухоль, трансплантированная на различные места, может показать различную чувствительность к одним и тем же химиотерапевтическим средствам. Так, соединение метил-нитрозомочевина удлиняет жизнь мышей с имплантированной интрацеребрально саркомой (434). Эффективность была пропорциональной использованной дозе и обратно пропорциональной числу инъецированных клеток. В отли-

чие от этого регулярно воспроизводимого эффекта метил-нитрозо-мочевина оказалась неактивной по отношению к той же опухоли, имплантированной под кожу или интраперитонеально (434). Подобные результаты были получены и при работе с карциномой Эрлиха и эпителиомой матки (682, 683).

Известные противораковые химиотерапевтические средства, включительно D, L-сарколизин, циклофосфамид, винбластин, винкристин, актиномицин-D и метотрексат, оказались неактивными в отношение удлинения жизни животных с имплантированными интрацеребрально опухолями и в случае, когда они были активными к той же опухоли, имплантированной под кожу или интраперитонеально (434).

Из приведенных в этой главе примеров видно, насколько важно систематически искать корреляции, которые могли бы существовать между цитологическими и вообще морфологическими эффектами и фармакологическими свойствами. Но из этого ни в коей мере не следует, что клеточная (равно как и молекулярная) фармакология могут заменить, так сказать, интегральную, классическую фармакологию. Опытное животное и тем более человека никаким образом нельзя вытеснить в фармакологическом эксперименте какой бы то ни было клеточной системой. Польза широкого внедрения методов клеточной фармакологии при изучении действия лекарств состоит не в раскрытии каких-либо неких перспектив вытеснения экспериментов на целостном организме экспериментами на клетках, а в обеспечении новых путей сбора информации.

Для иллюстрации сказанного приведем еще один пример, показывающий насколько ценными могут быть данные морфологического исследования для выяснения природы причин определенных функциональных изменений, вызванных определенным биологически активным продуктом.

Удаление или разрушение данного органа с целью выяснения его физиологической роли является одним из самых старых и чаще всего используемых методов биологических исследований. Этот принцип находит широкое применение и в исследовании физиологии и фармакологии симпатической нервной системы. Хирургическая денервация все еще является выборным методом при денервации таких органов, как membrana nictitans, радужной оболочки глаза или слюнных желез, которые иннервируются единичными, легко доступными симпатическими ганглиями. Однако, для целей общей симпатэктомии или для денервации органа с более сложной или более труднодоступной иннервацией хирургические процедуры чрезвычайно трудны, а при небольших животных, практически даже невозможны. Этим объясняется большой интерес к методам, которые предоставляют возможность удаления симпатического нерва другим способом. Иммуносимпатэктомия была первым методом такого рода. При помощи этого метода обеспечивалась возможность разрушения или, скорее всего, предупреждения развития дифференциации большой части пре- и паравертебральных симпатических ганглиев. Этот метод состоит в введении новорожденным животным антитела против белка, который считается эссенциальным для развития симпатических и сенсорных ганглиев у различных животных видов. Совсем недавно был предложен еще более элементарный метод. Он основан на установленном свойстве *6-гидроксидопа-*

$$HO-C_6H_2(OH)(OH)-CH_2-CH_2-NH_2$$

6-гидроксидопамин

мина избирательно разрушать адренергические нервные окончания (735, 741, 742).

Особые свойства 6-гидроксидопамина были обнаружены в ходе исследований, целью которых было выяснение ультраморфологической локализации тригидроксифенилэтиламинов, действующих как ложные симпатические медиаторы. Через 2—3 дня после введения 6-гидроксидопамина в дозе, снижающей содержание норадреналина менее, чем на 10% по сравнению с контрольным уровнем, адренергические нервные окончания оказываются на различных стадиях дегенерации. Окружающие Швановые клетки, гладкомышечные клетки, а также холинергические нервные окончания не показывают электронномикроскопических изменений. В отличие от нервных окончаний тела клеток симпатических ганглиев не затрагиваются ультраморфологическими изменениями. Через 10 дней после введения 6-гидроксидопамина почти все адренергические нервные окончания в периферических, иннервируемых симпатическим нервом, органах исчезают. Биохимическими коррелятами этого ультраморфологического изменения являются стойкое деплетирование норадреналина и выраженное снижение активности тирозингидроксилазы в симпатикоиннервированных органах.

Как и при хирургической симпатической денервации, химическая денервация посредством 6-гидроксидопамина также вызывает сверхчувствительность к экзогенному норадреналину, что отчасти зависит от отсутствия инактивирования норадреналина в симпатических нервных окончаниях, отчасти — от неспецифической постсинаптической сверхчувствительности.

Два свойства 6-гидроксидопамина имеют, по-видимому, особое значение в отношение механизма деструкции адренергических нервных окончаний. С одной стороны, избирательное накопление этого амина в адренергических нервных окончаниях, и, с другой — его чрезвычайная податливость на неэнзиматическое окисление. Так как in vitro было установлено образование H_2O_2 из 6-гидроксидопамина, можно предположить, что повреждение тканей будет происходить преимущественно в местах ее наибольшей концентрации, т. е. в адренергических нервных окончаниях. Но можно предполагать и вступление в ковалентную связь с биологическими структурами какого-то продукта окисления 6-гидроксидопамина (735).

Известно, что тригидроксифенолы с структурными чертами 6-гидроксидопамина легко окисляются до образования хинонов, которые подлежат ковалентной связи с такими нуклеофильными группами, как SH, NH_2 и фенольными OH-группами. Эти ковалентные связи могли бы быть причиной необратимых изменений в биологических структурах.

По-видимому, взаимодействие продуктов окисления 6-гидроксидопамина с биологическими макромолекулами весьма неспецифично. Высокую избирательность на местах деструкции следует рассматривать как последствие избирательного накопления 6-гидроксидопамина в адренергических нервных окончаниях.

Исследуя механизмы фармакологического действия на клеточном уровне, мы ни на минуту не должны забывать, что ткани тела в значительной части состоят из *неклеточных* компонентов. Так как метаболизм протекает главным образом в клетках, логично предположить, что первичным местом действия фармакологических агентов является клетка. Несмотря на это, однако, было бы серьезной ошибкой пренебречь теми действиями лекарств, которые направлены на неклеточные элементы тела. Богатая терапевтическая практика говорит против такой ограниченности интересов: многие заболевания, обусловленные патологическими изменениями внеклеточной ткани, очень хорошо поддаются лекарственной терапии.

Достаточно привести в качестве примера все более возрастающее значение патологии *соединительной ткани*. Под обобщающим наименованием „диффузные коллагенозы" включаются такие заболевания, как рассеяная эритематозная волчанка, равматоидный артрит, узловатый полиартериит, склеродермия. Известно множество патологических состояний, которые характеризуются интенсивной соединительно-тканной пролиферацией: цирроз печени, атеросклероз, хронический гломерулонефрит и т. д. В конечном счете физическое старение данного индивида является, по существу, старением его соединительной ткани, главным образом, колагена.

Все еще наши знания о нормальных структурах, метаболизме и функциях различных видов соединительной ткани далеко недостаточны. Эта неполнота наших познаний весьма затрудняет исследования, относящиеся к действию лекарств на соединительную ткань.

Интенсивное изучение действия на соединительную ткань природных и синтетических глюкокортикоидов, адренокортикотропного гормона, гормонов щитовидной железы, тиреотропина передней доли гипофиза (о котором было выяснено, что он состоит из двух гормонов: тиреоидостимулирующего гормона — TSH — и стимулирующего соединительную ткань гормона или мезенхимотропного гормона — MTH). Было изучено влияние на соединительную ткань и гормона роста (соматотропного гормона) — STH, половых гормонов, гистамина, гепарина, серотонина, двухвалентных катионов, салицилатов, дифенилгидантоина и пр.

Остановимся совсем вкратце на действии гистамина, гепарина и серотонина в качестве примера влияния на соединительную ткань.

Каждый индивид носит в себе многократную летальную дозу *гистамина*. Большая часть гистамина депонирована в мастоцитах, из которых он выделяется при повреждении тканей или под действием фармакологических веществ, названных гистаминолибераторами, а также при аллергических реакциях. Считается, что гистамин играет важную роль при восстановлении тканей или, иначе говоря, в образовании новой соединительной ткани. В этой связи следует припомнить, что мастоциты содержат и гепарин, который выделяется одновременно с гистамином. *Гепарин* является мукополисахаридом, а мукополисахариды являются важными составными частями соединительной ткани. Считают, что освобожденный из мастоцитов гистамин расширяет капилляры и повышает их проницаемость, так что больше питательных веществ может быть подведено к месту, подлежащему восстановлению. Одновременно с этим гистамин стимулирует фибробласти к фагоцитированию освобожденного гепарина, который

используется для образования необходимых соединительно-тканных элементов для восстановления повреждения ткани (по Csáky T. Z. — 365).

Допускается, что и серотонин играет подобную гистамину роль в восстановлении тканей. Указанием этого является, например, факт, что при карциноидном синдроме, при котором образуется большое количество серотонина, развивается фиброз сердца, перитонеума, а иногда и фиброз с другой локализацией.

В известном отношении влияние салицилатов на соединительную ткань имеет обратный характер. Салицилаты взаимодействуют с множеством энзимов. Они оказывают угнетающее действие на трансаминазы, дегидрогеназы и стимулируют энзиматическое расщепление АТФ. Салицилаты декупелируют окислительное фосфорилирование; в результате этого действия салицилатов наступает ингибирование синтеза мукополисахаридов в хрящах, в клапанах сердца и в роговице, а также ингибирование синтеза муцина желудка.

Салицилаты влияют на иммунные реакции, угнетая образование антител, взаимодействуют с аггрегацией „антиген — антитело", угнетают антигенно индуцированное освобождение гистамина. Аспирин антагонизирует действие биологически активных кининов (брадикинин, калидин) на гладкие мышцы бронхов; аспирин и индометацин угнетают образование простагландинов.

По-видимому салицилаты снижают устойчивость коллагеновых волокон. Тепловое сокращение сухожилия предварительно получавшей салицилаты крысы более выражено, как будто коллаген „омолодился" (кортикальные стероиды оказывают совершенно обратный эффект в этом отношении) — по Csáky T. Z. — 365.

Тяжелые изменения в соединительной ткани наблюдаются при так называемом латиризме — пищевом отравлениии одним видом гороха (Lathyrus odoratus). Токсическим компонентом растения является β-аминопропионитрил, который угнетает созревание коллагена. Образование тропоколлагена нормально, однако его превращение в проколлаген угнетается.

$$\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH_2}}—CH_2—CN$$

β—аминопропионитрил

Клиническая картина этого отравления особенно тяжелая у подростков, проявляется серьезными костными мальформациями и несовершенным развитием соединительной ткани, часто приводящим к смерти ввиду разрыва какой-нибудь крупной артерии.

Как уже было отмечено, биологическое старение связано с изменениями в коллагене. Лекарство, которое смогло бы предотвратить эти прогрессирующие изменения, ответило бы романтическому поиску „источника молодости". Несмотря на то, что in vitro такое действие с кратковременным эффектом было обнаружено для ряда элементарных соединений (соли, слабая уксусная кислота, аскорбиновая кислота, уретан), в настоящее время не известно никакого лекарства, которое вызывало бы in vivo продолжительную задержку или обратное развитие естественного процесса старения.

В конце мы позволим себе привести результаты исследований *Г. А. Бузникова* (15), относящиеся к изучению влияния ацетилхолина и биогенных аминов на первые стадии цитотомии яйцеклетки.

Практически все формы межклеточного взаимодействия во взрослом организме осуществляются при помощи низкомолекулярных физиологически активных веществ — медиаторов (посредников). Как известно, особое место среди них занимают медиаторы нервного возбуждения (ацетилхолин, γ-аминомасляная кислота, серотонин, допамин, норадреналин, адреналин, возможно, и некоторые другие). Логически неизбежно следует вопрос, не исполняют ли химические медиаторы, играющие такую важную роль в качестве регуляторов межклеточных взаимодействий, некую регулирующую роль и на самых ранних стадиях клеточного деления. Было установлено, что в оплодотворненных яйцах всех исследованных в этом отношении животных — многоресничтатых, моллюсков, морских ежей, низших позвоночных — синтезируется, по-видимому, целый набор низкомолекулярных физиологически активных веществ. У лучше всего изученного объекта — морского ежа (Strongylocentrotus dröbachiensis), были обнаружены серотонин, допамин, норадреналин, адреналин и ацетилхолин (15). Допуская, что эти физиологически активные вещества, синтезированные еще в оплодотворенной клетке, вероятно, оказывают какое-то регулирующее влияние на деление клетки, для осуществления которого в делящейся яйцеклетке следовало бы находиться рецепторам для ацетилхолина и для биогенных аминов, *Г. А. Бузников* испытывает эффект соответствующих антагонистов на процесс цитотомии. Приблизительно половина из около ста испытанных потенциальных антагонистов серотонина (главным образом, производные индола) в больших концентрациях полностью блокируют клеточное деление, не останавливая сразу деление ядра, что приводило к возникновению многоядерности. Более низкие концентрации лишь угнетали цитотомию, задерживая развитие стадии бластулы. Некоторые из исследованных производных индола оказались более активными, чем колхицин, динитрофенол, цианиды, пуромицин и другие блокирующие деление клетки вещества.

Серотонин, который сам по себе практически не влияет на ранний эмбриогенез морских ежей, в то же время предупреждал, ослабевал или снимал нарушения развития, вызванные каждым из эффективных производных индола.

Было доказано, что защитное действие серотонина в этих опытах является специфическим, осуществляющимся in vivo и не сводящимся к влиянию на проницаемость яиц в отношение активных индоловых производных. Это позволяет допустить, что в оплодотворенных яйцах морских ежей имеются фармакологические рецепторы для серотонина или их функциональные аналоги, причем, активные производные индола блокируют деление клетки потому, что вступают в обратимую реакцию с этими рецепторами, превращая их в недоступные для эндогенного серотонина.

Аналогичные результаты были получены и с другими медиаторами, синтезирующимися в делящихся яйцеклетках морского ежа. Так, из испытанных 80 потенциальных антагонистов ацетилхолина около 40 блокируют первые клеточные деления. Ацетилхолин оказывает специфическое защитное действие против подобных препаратов.

Сходные результаты были получены и с потенциальными антагонистами катехоламинов. Вызванное дихлоризопретеренолом блокирование раннего клеточного деления снималось при помощи вводимых извне катехоламинов, причем, адреналин был значительно эффективнее норадреналина. На базе и других опытов подобного характера мы приходим к выводу о существовании в делящихся яйцеклетках, наряду с серотониновыми рецепторами, и холино- и адренореактивных структур. Оказалось, что серотонин, ацетилхолин, норадреналин и адреналин необходимы для осуществления первых делений клетки.

Дополнительным подтверждением необходимости вышеперечисленных медиаторов в ранних фазах деления яйцеклетки явились и опыты с энзимами. При помещении яиц морского ежа в растворы энзимов, инактивирующих ацетилхолин или биогенные амины, клеточное деление блокировалось. Специфичность этого эффекта доказывалась тем, что блокирующее действие энзима ослабевало или полностью отсутствовало, если в среду своевременно добавляли соответствующий энзимный ингибитор.

В других опытах было установлено, что холино- и серотонинорецепторы яйцеклеток резко отличаются от известных типов этих рецепторов у взрослых животных. Было установлено, также, что эти фармакологические рецепторы, блокирование которых приводит к задерживанию или полной остановке деления клетки, расположены не на внешней поверхности бластомеров, а в цитоплазме (вероятнее всего, в некоторых цитоплазматических органеллах). По мнению *Г. А. Бузникова,* не исключено существование и ядерных фармакологических рецепторов деления клетки.

Обсуждаются две возможности участия ацетилхолина и биогенных аминов в регулировании начальных стадий деления яйцеклетки: 1) медиаторы участвуют в синтезе или в поддерживании функционально-активного состояния тех или иных компонентов аппарата деления клетки; 2) медиаторы играют роль пусковых агентов, вызывающих активирование сократительных белков аппарата цитотомии и таким образом участвуют в делении хромосом и особенно в образовании делительных бороздок. На эти возможности не следует смотреть как на альтернативные или как на единственные. Пусковая роль наиболее вероятна для ацетилхолина, так как наблюдаемое увеличение концентрации этого вещества совпадало с отделением хромосом и с образованием делительных бороздок и так как сократительные белки способны к прямому взаимодействию с ацетилхолином.

На основании этих и других данных *Г. А. Бузников* формулирует рабочую гипотезу, что ацетилхолин и биогенные амины участвуют в процессах раннего деления клетки как пусковые агенты и как факторы, имеющие отношение к синтезу и к поддерживанию ультраструктуры аппарата цитотомии, а также и как факторы, обеспечивающие активное состояние цитоплазматических мембран. Допускается, что эта гипотетическая двойственная функция медиаторов связана с существованием двух типов рецепторов. Первый тип имел бы отношение к временным органеллам клеточного деления и мог бы оказаться идентичным с сократительными белками клеточного кортекса и митотического аппарата. Второй тип рецепторов следовало бы искать в мембранах эндоплазматического ретикулума.

Изложенные здесь данные нуждаются в подтверждении. Но даже одна постановка вопроса имеет большое значение для клеточной фармакологии. Действительно, и по сей день ацетилхолин и биогенные амины рассматри-

ваются как одни из важнейших посредников межклеточных взаимоотношений. Наряду с этим, однако, их возможная роль к межклеточном взаимодействии при эмбриогенезе до сих пор полностью не выяснена. А логично ожидать (особенно при наличии факта, что эти низкомолекулярные физиологически активные вещества обнаруживаются уже на самых ранних стадиях деления яйцеклетки), что ацетилхолин и биогенные амины используются для переноса и этого вида важной межклеточной информации.

ВОПРОСЫ ЭВОЛЮЦИОННОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ВЛИЯНИЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА ДЕЙСТВИЯ И ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВ („ФАРМАКОЛОГИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ")

Факторы окружающей среды, детерминируя эволюцию живых организмов в макро- и микроинтервалах времени, вносили и продолжают вносить существенные коррективы в реактивность организма. Глубокие различия в комплексах факторов, играющих роль окружающей среды для различных животных видов, имеют основное значение в формировании различий в реактивности отдельных видов животных. Вариации в укомплектовании в общих линиях однотипной для данного вида животных окружающей среды, со своей стороны играют важную роль в формировании различий в реактивности отдельных индивидов, принадлежащих к данному виду. Но ясно, что видовые различия в реактивности, так же как и индивидуальные различия в реактивности в рамках одного вида, окажут существенное влияние как на действия, так и на эффекты химических веществ с биологической активностью.

Есть основание весь этот вопрос исключить из самостоятельного рассмотрения — в конечном счете, факторы окружающей среды влияют на фармакологические действия и эффекты, изменяя реактивность организма (166). Изучая роль, которую играют различные реактивные состояния организма в формировании действия и эффектов лекарств, фармаколог смог бы получить ответ на интересующие его вопросы. Каким образом достигнут тот или иной тип реактивности организма? — это является предметом изучения других естественных наук, таких как биология и патологическая физиология.

И все же в двух областях фармакологии непосредственный интерес представляет знание факторов окружающей среды, участвующих в детерминировании конкретных фармакологических действий и эффектов (путем изменения реактивности организма).

В сфере теоретической фармакологии это направление так называемой *эволюционной фармакологии*. Без прямого изучения роли факторов окру-

жающей среды в формировании конкретного фармакологического эффекта исследователь в области эволюционной фармакологии никогда не смог бы вскрыть до конца закономерности, лежащие в основе различий в действиях и эффектах фармакологических веществ при различных животных видах, у различных индивидов — у каждого своя история, различный питательный, температурный, световой, атмосферный и пр. режимы.

С другой стороны, исключительный практический интерес представляет знание влияния факторов окружающей среды на фармакологические эффекты для прикладной отрасли фармакологии — *фармакотерапии.* Только с накоплением достаточных знаний о том, какие факторы окружающей среды, каким образом и в каком направлении могут влиять на фармакологические эффекты, мы смогли бы проводить по-настоящему рациональную фармакотерапию. Хорошее знание этих факторов, регулирование которых во многих случаях находится в нашей власти, с одной стороны позволило бы предотвратить многие нежелательные побочные и токсические эффекты лекарств, а, с другой — во многих случаях обогатило бы возможность терапевта маневрировать для получения оптимального фармакологического эффекта.

К сожалению, наши знания в этой области все еще весьма скромны.

Можно указать на множество фактов, которые показывают, что качественно различная пища является фактором, который может изменить метаболизм и функции клеток, тканей, органов, физиологические системы и организм в целом в том или ином направлении.

В ходе проводимых нами опытов с целью выяснения возможного гипогликемического действия серы и некоторых соединений серы (144, 145), мы обратили внимание на значение спонтанной динамики уровня сахара в крови при длительном голодании у подопытных животных (у кроликов). Если наблюдение начиналось после 16-часового голодания, закономерно развивалось нарастающее в течение первых 3—4 часов снижение уровня сахара в крови. Начиная с конца четвертого часа, уровень сахара в крови начинал повышаться и в конце восьмого часа (т. е. после 24-часового голодания) уровень сахара уже значительно превышал исходное значение (на 16-ый час голодания) — рис. 46.

Не касаясь возможных биохимических механизмов, лежащих в основе саморегуляции такого важного интегрального показателя как уровень сахара в крови, мы только отметим, что на различных этапах этого процесса саморегуляции реактивность организма в отношение факторов, влияющих на различные звенья углеводного обмена, будет, естественно, меняться.

Ясно, что любая более существенная перемена в тканевых и клеточных биохимических процессах будет иметь следствием, также, те или иные изменения в действии лекарственных веществ и в их эффектах. Оказывая влияние на резорбцию, распределение, биотрансформацию и выделение лекарств, режим питания всегда вносит существенные, а порой и грубые изменения в действие применяемых лекарств (142). Голодание может существенно отразиться на вызванной химическими и фармакологическими веществами энзимной индукции в микросомах и отттуда — на эффектах других, применяемых комбинированно, лекарств.

Исследования показывают, что голодание приводит к угнетанию энзимного расщепления. Этим стабилизирующим влиянием голода на микро-

сомальные энзимы объясняется и повышенная индуцирующая активность фенобарбитала в этих условиях (458).

В условиях белкового голодания, несмотря на введение больших количеств витаминов, развиваются типические гипо- и даже авитаминозы. Объяснение этому факту можно легко дать, учитывая, что витамины необ-

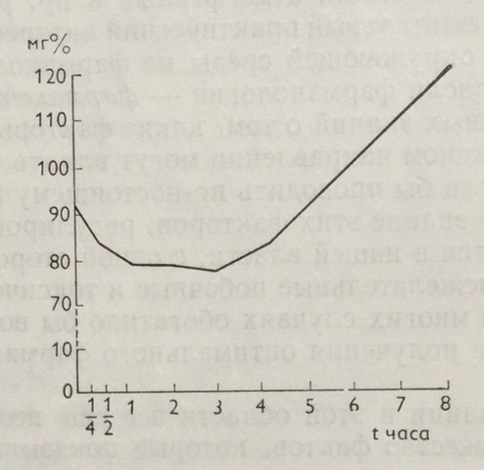


Рис. 46. Спонтанные изменения в уровне сахара в крови кролика после 16-часового голодания.

ходимы для синтеза Ко-энзимов. Но так как вследствие белковой недостаточности наступает глубокое нарушение биосинтеза белковой части энзимного аппарата, то какие бы количества витаминов мы ни вводили в организм, соответствующие энзимы не смогут биосинтезироваться. А это внешне проявляется с симптомами того или иного гиповитаминоза.

Отнятых у матери новорожденных самцов крыс (Sprague-Dawley) содержали на диете, недостаточной на эссенциальные жирные кислоты. Контрольных аналогичных животных содержали на диете с добавлением 2% растительного масла. Новорожденные животные, которых содержали на диете, бедной эссенциальными жирными кислотами, убедительно показали более высокую чувствительность к липолитическим агентам (311). Например, норадреналин был более эффективным как in vivo, так и in vitro (испытанным как на срезах жировой ткани, так и на изолированных жировых клетках). Подобные результаты были получены и с теофилином, и с циклическим 3′, 5′-АМФ (дибутириловый эфир). Комбинация норадреналина с теофилином в низких дозах дала высокий липолиз в изолированных жировых клетках крысят, которых содержали на недостаточном рационе.

Реакция среды, в которой находится лекарство, имеет большое значение для его резорбции, для его распределения в организме, для его выделения, для его взаимодействия с рецепторами. Так, например, изменение pH-биофазы для данного лекарства (которое может наступить при определенном режиме питания) может оказать сильное влияние на взаимодействие молекул фармакологического вещества с соответствующими рецепторами. Причиной этого чаще всего является изменение степени протонизирования лекарства или изменения в способных ионизировать группах рецептора. Многие лекарства имеют щелочной или кислый характер и в зависимости от pH различная часть их находится в диссоциированной или недиссоциированной форме.

Фармакологический (и токсический) эффект при углеводном питании может существенно отличаться от эффекта при преимущественно белковой диете. Если крысам скармливать богатую углеводами пищу, то число язв желудка, вызванных прибавлением ацетилсалициловой кислоты, убедительно больше, чем при диете, богатой белками. Беременные крысы, получающие углеводы, показали также и повышенную внутриутробную смертность, обусловленную ацетилсалициловой кислотой (790).

Интересные примеры можно привести из области интерференции ингибиторов моноаминоксидаз и некоторых видов пищи. Как мы уже отметили, если во время курса лечения некоторыми МАО-ингибиторами принимать пищу (сыр, некоторые виды вин и пива, бананы, крапива, фисташки), содержащую прекурсоры биогенных аминов (тирамин, тирозин, триптофан) или сами биогенные амины (норадреналин, серотонин), то это может привести к тяжелым нейротоксическим явлениям: гипертоническим кризам, менингиальным симптомам, головным болям, потению, тошноте, рвоте и даже к кровоизлияниям в мозг и к смерти (759).

Температура тоже является важным параметром действия лекарств (328, 371, 659). Для человека, как теплокровного животного, эти вопросы имеют преимущественно теоретический интерес. При определенных обстоятельствах, однако, они могут приобрести и практическое значение. Так, на сегодняшний день искусственная гипотермия находит известное применение, с другой стороны фебрильные состояния являются повседневным феноменом. Однако, кроме телесной, и окружающая температура имеет значение для лекарственных эффектов.

Резорбция и транспорт данного фармакологического вещества от места введения при повышении температуры протекают быстрее, а при понижении — медленнее. Вот почему локальное охлаждение применяется в практике, когда мы стремимся замедлить резорбцию яда (ужаление пчелы, укус змеи) или локально введенного лекарства (местный анестетик). Через 30 мин. после введения метадона при окружающей температуре 29°C концентрация анальгетика в мозгу и в крови оказалась более, чем в 1,5 раза выше, чем при введении под кожу той же дозы при окружающей температуре 18°C (по Scheler W. — 696).

Температура оказывает существенное влияние на взаимодействие фармакологического агента и рецептора:

$$A + R \rightleftarrows AR$$

Она может обусловить усиленное образование AR-комплекса, однако чаще всего облегчает диссоциацию комплекса.

Но температура может влиять, также, и на эффекторные системы. С температурой меняются, например, частота, сила сокращения и другие параметры миокарда. А эти изменения, естественно, обусловливают измененную реактивность миокарда на действие фармакологических веществ. Например, г-строфантин в концентрации 0,05—0,2 мкг/мл повышает изометрическое систолическое напряжение изолированной папиллярной мышцы кошки при 37°C, но не повышает напряжение при 27°C. Причина в том, что при 27°C спонтанная недостаточность препарата наступает очень медленно, тогда как при 37°C — значительно быстрее. А недостаточность является предпосылкой к действию сердечных глюкозидов (575).

G. J. Fuhrman и *F. A. Fuhrman* (429) обнаружили интересные зависимости токсичности ряда лекарств от температуры, представленные на рис. 47.

При температуре окружающей среды выше 30—36°С хлорпромазин, гидергин, эрготамин, диэтиламид лизергиновой кислоты и серотонин вызы-

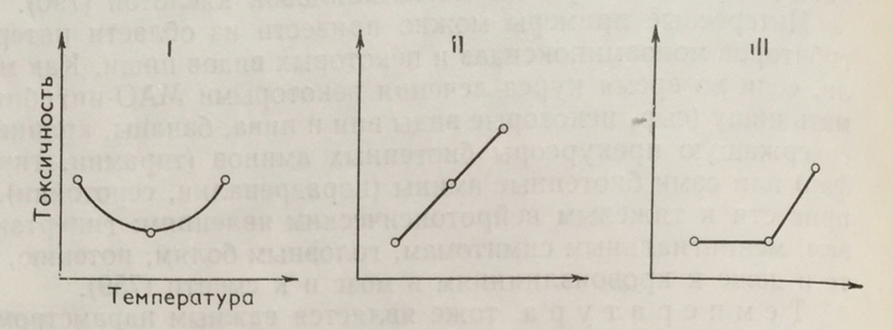


Рис. 47. Наиболее главные формы зависимости токсичности от окружающей температуры (по 429): I — хлорпромазин, α-нафтилтиомочевина, BAL, стрихнин, атропин, дигиталисовые глюкозиды; II — динитрофенол, кортизон, эфедрин, метахолин, метадон, меперидин, гексалгон, N_2O, резерпин; III — прокаин, кофеин, пентетразол, тутокаин.

вают у белых крыс гипертермию, а при более низких температурах эти же вещества вызывают гипотермию.

В опытах на изолированном сердце морской свинки и собаки (553) было установлено, что при температуре 37°С норадреналин усиливает сократительную мощь миокарда, тогда как при 27°С вызывает трехфазовую реакцию — краткое начальное усиление, переходящее ослабление сократительной силы и в конце — снова удлиненное усиление. *J. A. Opperman и соавт.* (600) обнаруживают, что при 26°С эффекты симпатомиметических аминов на изолированное предсердие морской свинки усилены. Подобные результаты получени и *H. Minoz-Ramirez и соавт.* (586) в опытах с изопреналином на изолированном предсердии мыши. Считается, что при 26°С активность катехол-0-метилтрансферазы понижается. А это приводит к стабилизированию катехоламинов.

Установлено, что вторжение теплой воздушной массы в данный район повышает тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы. Вообще летом симпатический тонус повышен. Вследствие этого наступает ускоренный обмен веществ, учащенная сердечная деятельность, легкое повышение давления крови, снижение перистальтики кишок и пр. Все это является причиной того, что высокая температура окружающей среды приводит к изменению действия многих лекарств. Например, атропин может оказать фатальное воздействие в жаркую погоду (ввиду угнетающего влияния на потение).

Наоборот, вторжение холодной воздушной массы и, как правило, зимний период, приводят к повышению тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы с последующим в результате этого изменением функционального состояния организма. А это также изменяет эффекты множества лекарств.

При изучении механизмов „т е п л о г о н а р к о з а“ (136) нами было обнаружено, что у лягушек (Rana esculenta), помещенных в условия высокой температуры, различные фармакологические вещества, не имеющие никакого отношения к наркозу, облегчают его наступление.

Какой неожиданной специфичностью может обладать влияние внешних факторов на реактивность организма, показывают вызванные действием с в е т а изменения основных биологических функций организма. Еще более 100 лет тому назад было высказано предположение, что падающий на глаз свет исполняет не только оптическую, но и биологическую функцию. За последние годы было накоплено множество фактов как в области экспериментальной, так и клинической медицины, убедительно показывающих, что на регулируемые вегетативной нервной системой и эндокринными железами процессы в организме существенное влияние может оказывать свет.

Эти на первый взгляд странные влияния света можно понять, учитывая факт, что между третьим нейроном сетчатки и вегетативными ядрами промежуточного мозга существует эволюционно-историческая связь. Это позволяет нам принять возможность того, что биологический фактор свет оказывает влияние на функции некоторых вегетативных ядер, расположенных в промежуточном мозгу. Принимая во внимание связи, существующие между этими ядрами и гипофизом, становится понятным механизм осуществления влияния некоторых видов монохроматического света на щитовидную железу и на testis (484). При этих обстоятельствах логично можно ожидать и детерминированных длиной волны света изменений и в эффектах некоторых фармакологических агентов. По сути дела, эти изменения будут детерминироваться не качеством света, а наступающими под влиянием различных видов световых волн изменениями в нейро-эндокринных взаимоотношениях в организме.

Нужды современной жизни за последние годы требуют все более систематического изучения действия лекарства в г и п о- и г и п е р б а р и ч е с к и х у с л о в и я х.

В остром опыте гипобарическая гипоксия вызывает повышенную смертность мышей и крыс под действием симпатомиметических аминов амфетамина и метамфетамина (677). В этих условиях гексобарбитал вызывает более продолжительный сон. Интересно, что адаптацию животных к условиям гипобарической гипоксии можно демонстрировать и на примере восстановления их нормальной реакции на лекарства.

В других исследованиях (499) было обнаружено, что у мышей и крыс декомпрессионная гипоксия (364 мм Hg) повышает депрессивные эффекты барбитала, пентобарбитала и хлоралгидрата. При этом мыши оказались значительно более чувствительными, чем крысы. Увеличение продолжительности сна под действием барбитала у мышей было приблизительно в 20 раз больше; эффект пентобарбитала и хлоралгидрата был в 5 раз больше (499).

Гипоксия затрудняет появление судорог после семикарбазида, метафторотирозина и метионин сульфоксимида (293).

В опытах на собаках продолжительное пребывание в высокогорной местности (3200 м над уровнем моря) гипотенсивное действие папаверина оказалось усиленным, а дибазала — ослабленным (219).

Тренировка на гипоксию в продолжение 20 суток (опыты на крысах в барокамере с постепенным „поднятием" на „высоту" до 75 000 метров) значительно увеличила латентный период и уменьшила длительность судорог, вызванных пентетразолом (коразолом). После 40 дней тренировки на гипоксию у 4 из 10 животных при введении судорожных доз пентетразола судороги вообще не возникали (110).

Многими исследователями изучался интересный феномен различного реагирования на некоторые лекарства в зависимости от того, содержали ли подопытных животных изолированно или по группам. Длительная изоляция является такой особой „социальной" ситуацией, которая сама по себе в состоянии вызвать высокую возбудимость и, в конечном счете, — агрессивность. В таких условиях реакция опытных животных на центрально действующие лекарства изменяется. Так, например, амфетамин более токсичен для мышей, ставших агрессивными в результате изоляции (360, 361). Центральный стимулянт фенкафамин почти в 6 раз более токсичен у агрессивных мышей (362). Существенные различия наблюдаются и в противоположно действующих седативных лекарствах, таких как пентобарбитал и хлорпромазин, которые менее эффективны у агрессивных, нежели у нормальных животных (362).

Для объяснения резкого сокращения сна, вызванного барбитуратами, у продолжительно изолированных мышей и крыс, можно учитывать обнаруженную в опытах in vitro повышенную активность метаболизирующих лекарств микросомальных энзимов печени, полученных от мышей, подвергнутых изоляции (362).

Внимания заслуживает факт, что одним из основных методов тестирования активности препаратов канабиса (гашиша) является регистрирование степени угнетания индуцированной посредством изоляции агрессивности мышей (361).

Очень интересны исследования *G. Valzelli* и *S. Garattini* (756, 757, 759), проведенные с целью выяснения биохимических основ агрессивности. Полученные ими данные показывают, что синтез серотонина протекает медленнее у агрессивных мышей. Мыши-самки, которые не становятся агрессивными даже после длительного пребывания в изоляции, регулярно показывали более высокие значения метаболизма серотонина в мозгу, чем находящиеся в тех же условиях мыши-самцы.

Конечно, трудно прямо увязать обнаруженные биохимические изменения с развитием агрессивности при изолировании. Множество факторов может быть ответственными косвенно. Пребывание в изоляции, например, изменяет вес надпочечников и увеличивает прием пищи. Существуют данные и о других биохимических изменениях во время изоляции — величина обмена норадреналина в мозгу показывает тенденцию к увеличению, тогда как N-ацетиласпартовая кислота, обнаруживаемая только в мозгу, как правило, уменьшается.

Крупной проблемой эволюционной фармакологии, о разработке которой по существу вряд ли можно сказать, что она начата, является проблема отражения биологической ритмики организмов на действие фармакологических веществ. С полным основанием можно сказать, что ритмы являются основными биологическими характеристиками. В основе всей биологической ритмики, без сомнения, лежат условия существования, при которых развивается данный вид.

Близким к биологической ритмике явлением представляется процесс опережения событий (*П. К. Анохин* — 6). Этот процесс особенно наглядно можно продемонстрировать на примере коконов некоторых насекомых, которые вынуждены перезимовать на открытом воздухе (например, коконы паразитной осы Вагсоп). Каким образом кокон осы, содержащий в своей протоплазме достаточное количество воды, выдерживает зимние морозы? Оказалось, что еще осенние прохладные дни стимулируют быстрое образование в протоплазме глицерина. А глицерин является веществом, значительно снижающим криоскопическую температуру клеточной жидкости. Конкретный эксперимент показал, что уже ранняя осень (или искусственное содержание коконов при —5°С) вызывает синтез в коконах таких количеств глицерина, которые позволяют им выдержать температуры от —40°С до —70°С. Если перенести коконы в нормальную для летнего дня температуру, глицерин только за 3 дня полностью исчезает из клеточной протоплазмы. Эта особенность коконов накоплять глицерин в ответ на первое похолодание, который станет необходимым только в декабре, является наглядным подтверждением опережающего отражения действительности, выработанного в течение миллионов лет (*П. К. Анохин* — 6).

У человека и млекопитающих до сих пор исследовано свыше 50 ритмически меняющихся физиологических проявлений и поведенческих элементов, детерминирующих различия в реактивности и к лекарствам.

Очевидно следует принять, что существуют „биологический день" и „биологическая ночь", характеризующиеся весьма различной реактивностью. Но биологическая ритмика, вне сомнения отражающаяся на реактивности, осуществляется и при гораздо большей частоте чем суточные ритмы. Например, осцилляции в нервной деятельности, в биоэлектрических явлениях, в движениях реснитчатого эпителия составляют величины порядка сотых долей секунды; дыхание, ритм гладкой мускулатуры (перистальтика, волны давления крови) составляют величины порядка нескольких секунд; ритм в колебаниях обменных процесов в секреторных органах измеряется часами.

При продолжительном регистрировании вегетативных функций (периферическое орошение, обмен газов, уровень сахара в крови) наблюдаются периодические колебания их значений, часть которых можно отдифференцировать как детерминированные вегетативными центрами (414). Периодические процессы наблюдаются и при протекании процессов в центральной нервной системе. Применение условных раздражителей в минутные интервалы в продолжение 100 минут показало периодическое проявление удлинения и укорачивания времени реакции при условном рефлексе на убегание. Можно предположить, что периодика вегетативных и центрально-нервных функций является выражением колебаний тонуса центральной нервной системы, представляющих интегрирующую часть 24-часовой ритмики функций организма, включительно, — максимальным колебанием тонуса между возбуждением и торможением — ритм „сон — бодрствование".

Но существует и биологическая ритмика с гораздо меньшей частотой, чем суточная. Такова, например, гормонально обусловленная биологическая ритмика (например, женский половой цикл), таковы обусловленные временами года изменения в вегетативной регуляции. В основе этой биологической ритмики (однако не совпадая механически с ней) лежит ритмика обмена веществ. Вообще говоря, можно сказать, что у человека (и у других активных днем живых существ) обменные, преимущественно катаболические процессы, обеспечивающие биохимическую основу активности, ночью достигают минимума, тогда как биохимические процессы,

обеспечивающие накопление субстратных и энергетических ресурсов, в этой части суток доходят до максимума.

Условия существования являются главным фактором, определяющим биологическую ритмику. Особенности изменения окружающей среды (температура, свет, атмосферное давление), пища, взаимоотношения с другими индивидами данного вида или других видов, у человека — условия социальной среды, труда и быта и т. д., все это в фило- и онтогенезе определило и определяет биологическую ритмику. Обеднение и суживание биологической ритмики снижают возможности к адекватному приспособлению организмов. Потеря биологической ритмики означала бы смерть. При этом следует принять во внимание, что обусловленные внешними и внутренними факторами биологические ритмы, переходя в ходе эволюции в характерные для каждого вида основные наследственные черты, приобретают значительную самостоятельность и независимость. Это обусловливается большим адаптивным значением биологических ритмов.

Особенно интересны обнаруженные в последнее время созвучные суточным изменениям в реактивности крыс колебания концентрации некоторых биологических аминов в мозгу. Так был обнаружен статистически достоверный суточный ритм концентрации серотонина в мозгу с максимумом в полдень и минимумом ночью (291).

С другой стороны, содержание норадреналина в эпифизе тоже показывает определенные суточные колебания (38, 800). Самый высокий уровень норадреналина наступает в конце темного периода и снижается во время светлого периода. Эти ритмические колебания в содержании норадреналина в пинеальной железе прекращались после ослепления животных или если их содержать в условиях непрерывного света или темноты. Авторы связывают ритмические изменения в содержании норадреналина в glandula pinealis с нервными импульсами, генерируемыми в сетчатке и попадающими в мозг по нижнему дополнительному оптическому пути.

Эти изменения в содержании биогенных аминов (серотонин и норадреналин) в мозгу, которые определяют колебания в поведенческой активности крысы, по-видимому, и являются основным фактором, обусловливающим количественно различные эффекты, которые получаются от стимуляторов и разных психофармакологических средств в зависимости от того, принимают ли их днем или ночью.

Очевидно в эффектах каждого лекарственного вещества, воздействующего на функции организма, значительно колеблющиеся в течение суток или в различные времена года, можно ожидать существенных различий в зависимости от того, применяется ли это лекарство днем или ночью, зимой или летом.

Н. А. Лесная (106) в опытах на мышах обнаруживает, что токсичность цитостатиков оливомицина и 5-фторурацила в два раза выше при введении в утренние часы, по сравнению с токсичностью при введении их в вечерние часы. *Лесная* считает, что периодичность в размножении клеток является одним из факторов, детерминирующих суточные колебания в токсичности исследованных цитостатиков. Эта зависимость становится хорошо понятной, если учесть, что оливомицин характеризуется нефротоксичностью, а наиболее интенсивные процессы деления клеток в почках происходят в утренние часы, а минимальная митотическая активность в проксимальной части нефрона наступает в вечерние и ночные часы (3, 65).

В последнее время, особенно *J. Aschoff* (285) привлекает внимание к значению синхронной с окружающим миром периодичности, как например, годовой и суточной периодичности, для реактивности организма на лекарства. У мышей летальное действие этилового спирта вечером или ночью (мышь — активное ночное животное) выражено сильнее, чем утром (период сниженной активности). Если перенести это на человека, то следовало бы ожидать повышенную опьяняющую силу алкоголя при принятии утром, чем вечером.

H. Baron (292) прослеживает ход оздоровительного процесса в различные времена года при экспериментально вызванных ранах (термическая лезия при +130°С в продолжение 3 сек.). Сравнивая годовые колебания, было установлено, что раны, полученные весной, имеют лучший прозгноз на выздоровление, чем раны, полученные зимой. Результат был однозначным не только в отношение удлинения времени выздоровлений зимой, но и ввиду подчеркнуто усиленного протеолиза зимой.

Простое соображение, высказанное *W. Forsmann* (422), показывает, что момент проведения операции не без значения. Когда наркоз действует соответственно с физиологическим ритмом сна, т. е. если его применять в поздние вечерные часы, то получается более благоприятная стартовая ситуация для протекания послеоперативного периода, чем когда наркоз дают в период бодрствования, т. е. в утренние часы. Подчеркнуто хорошие оперативные результаты при прободных язвах желудка и двенадцатиперстной кишки, которые обычно обнаруживают в поздние вечерние часы, следовало бы оценивать и с этой точки зрения.

Л. Б. Нурманд (127) в опытах на белых мышах-самцах установил, что наркотический эффект барбамила имеет более высокую продолжительность в весенние и осенние месяцы. Развитие толерантности было более выраженным в весенние месяцы.

Лучшее выздоровление ран после весенней травмы можно было бы отнести за счет действия света. Вообще протекание оздоровительного процесса по мнению *J. Aschoff* (286) могло бы в большой степени зависеть от интенсивности освещения. Причину повышенной смертности в первые три месяца года следует искать не в температуре, а в недостаточности солнечного света (466).

Обнаружено, что биосинтез мелатонина (гормон gl. pinealis с ингибирующим эффектом на гонады) протекает следующим образом: триптофан — 5-гидрокситриптофан — серотонин — N-ацетилсеротонин — мелатонин. На активность энзима, катализирующего последнюю ступень этого процесса (гидроксииндол-0-метилтрансфераза) очетливо влияет свет из окружающей среды; у крыс эта активность повышена при содержании их в темноте (287, 288, 515).

Находящиеся в gl. pinealis в больших количествах биогенные амины серотонин и норадреналин, между которыми, по-видимому, существуют инверсные взаимоотношения, также показывают ритмические циклические изменения. Серотонин показывает пиковую концентрацию в часы дневного освещения. Этот ритм снимается посредством удаления верхних цервикальных ганглиев или посредством деплетирования биогенных аминов с резерпином. Это подсказывает, что биологические часы, направляющие ритм серотонина, локализированы в содержащих биогенные амины путях мозга. Ариламин-N-ацетилтрансфераза (энзим, ацетилирующий серотонин)

также показывает выраженный циклический ритм — активность энзима возрастает приблизительно в 15 раз при наступлении сумерек. Новейшие данные показывают, что N-ацетилтрансфераза является фактором, лежащим в основе циклического ритма пинеального серотонина и мелатонина. Синтез этого энзима регулируется циклическим 3', 5'-аденозинмонофосфатом, который синтезируется под контролем медиатора норадреналина, активирующего β-рецепторы gl. pinealis (287).

Обнаруженные суточные периодические колебания в содержании норадреналина в эпифизе, в спонтанной активности кишок, в температуре тела, вне сомнения, влияют на фармакологические эффекты. Существуют дневные периодические колебания в интенсивности метаболизирования лекарств и т. д.

Роль фотопериодичности можно ясно показать на действии некоторых лекарств. Так, например, хоботник (Anthonomus grandis Boh.) отличается выраженной суточной ритмикой в отношение своей чувствительности к холинэстеразному ингибитору метилпаратиону. При наступлении сумерок он наименее чувствителен к упомянутому инсектициду. Доза метилпаратиона, которая в сумерки летальна лишь для 10% насекомых, через 3 часа убивает 90% насекомых (по 355). Однако различия между светом и темнотой не являются единственной причиной суточной ритмики. Суточные колебания в токсичности никотина для крысы, например, не зависят от различий в силе света.

Терапевту известны, хотя и немногие, но убедительные факты, указывающие не только на большое теоретическое, но и на практическое значение этих колебаний в реактивности. Строфантин, введенный вечером, действует сильнее, чем в другое время суток. Это относится и к другим средствам, влияющим на кровообращение (симпатол, веритол и пр.), а также и к диуретикам. Особенно выражено стимулирующее влияние атропина на жизненную емкость ночью, когда дыхание более поверхностно. Уровень пенициллина при инъецировании антибиотика вечером остается высоким значительно дольше, чем при его введении днем. Действие снотворных средств вечером гораздо более выражено, чем утром и т. д.

Утром бронходилятаторы с β-адренергическим механизмом действия имеют более выраженное и длительное действие, чем при применении после обеда. Это является результатом спонтанных ритмических колебаний функционального состояния легких и бронхов.

Порой в народной медицине можно встретить указания считаться с суточной или годовой периодикой при данном лечении. Так, китайская медицина считает противопоказанным лечение женьшенем в период летней жары (64).

Почти полностью неизучен вопрос о значении сезонной биологической ритмики для действий и эффектов лекарств. Годовые колебания в чувствительности к лекарствам известны особенно хорошо у лягушки и у других холоднокровных. Несомненно в этом случае имеют значение замедленные процессы обмена при низкой температуре. Но и у теплокровных наблюдались годовые колебания в чувствительности к лекарствам. Обнаруженные годовые различия в чувствительности к Na_2-EDTA, например (опыты на мышах), связываются с сезонными различиями в образовании гормонов (по 696). *L. Valzelli* и *S. Garattini* (758) сообщают о сезонных поведенческих изменениях у животных (отражающихся на эффектах психофармако-

логических веществ), которых авторы связывают с обнаруженными сезонными вариациями в уровне серотонина в мозгу — пиковые значения в декабре и январе и минимальный уровень в июне и июле.

Число лейкоцитов в крови также показывает существенные сезонные колебания. При заболеваниях, сопровождающихся воспалением, эти колебания становятся более значительными. Изменения лейкоцитарного состава крови тесно связаны с функцией гипофизо-адреналовой системы. Экзогенное введение кортизона вызывает резкое снижение числа лимфоцитов. При опытах, проведенных в различное время года на крысах-самках одной популяции, содержавшихся в одинаковых условиях пищевого и температурного режима, у которых вызывали формалиновое воспаление задней лапки, оказалось, что кортизон оказывает более выраженный лимфолитический эффект зимой и особенно весной (когда число лимфоцитов у крыс с экспериментальным воспалением самое высокое). Пирамидон равномерно снижал число лимфоцитов в крови крыс весной, летом и осенью; различие в эффекте пирамидона на число лимфоцитов зимой оказалось статистически недостоверным (35).

Широко распространено мнение, что водные животные и, точнее, рыбы лишены метаболизирующих химически чуждых организму соединений (в том числе и лекарств) — энзимов. Объяснение этому факту дается в эволюционном аспекте — жизнь в водной среде позволяет легко подвижным животным быстро освобождаться от возможно проникших в них химически чуждых им веществ (тем более, что жаберный барьер проницаем для жирорастворимых веществ, какими например является большинство лекарств). Очевидно, однако, что измененные условия жизни в сильно загрязненных ныне реках Европы детерминируют выживаемость только тех рыб, которые могли бы адаптироваться путем еще более интенсивного обезвреживания проникших в них химических веществ. По-видимому, это основной фактор, который определяет все более частое обнаруживание метаболизирующих различные химические вещества энзимов в микросомальной фракции печени рыб.

Исследования *L. H. Dewaide* и *P. Th. Henderson* (383) представляют доказательство детерминированности сезонной периодики в отношение микросомальных энзимов факторами окружающей среды.

Активность энзимов печени при N-деметилировании аминопирина и р-гидроксилировании анилина у плотвы, живущей в реке Ваал (нижнее течение Рейна), оказалась неожиданно высокой для этого холоднокровного живущего в воде животного. При этом оказалось, что возможность плотвы метаболизировать лекарства зависит от времени года при самой высокой энзимной активности в летние месяцы (рис. 48).

Энзимная активность статистически достоверно падала на 50% как летом, так и зимой, если плотву перенести из реки в лабораторию и содержать в текущей из крана воде в течение 4—6 недель.

По мнению авторов, наблюдаемые годовые колебания в энзимной активности, следовало бы связывать преимущественно с влиянием внешних факторов, на первом месте — с различиями в пище и в степени экспонирования на действие различных химических агентов. Повышенная биологическая активность рыб в летние месяцы приводит к более тесному контакту животных с окружающей средой, усиленные движения требуют повышенного потребления пищи и усиленного дыхания. Если все это учесть

вместе с возможным наличием более высоких концентраций энзиминдуцирующих химических соединений в речной воде (ввиду более низкого уровня воды Ваала, одной из самых загрязненных химическими соединениями рек в Голландии), то увеличение микросомальной энзимной активности в летние месяцы становится понятным. Снижение микросомальной энзимной

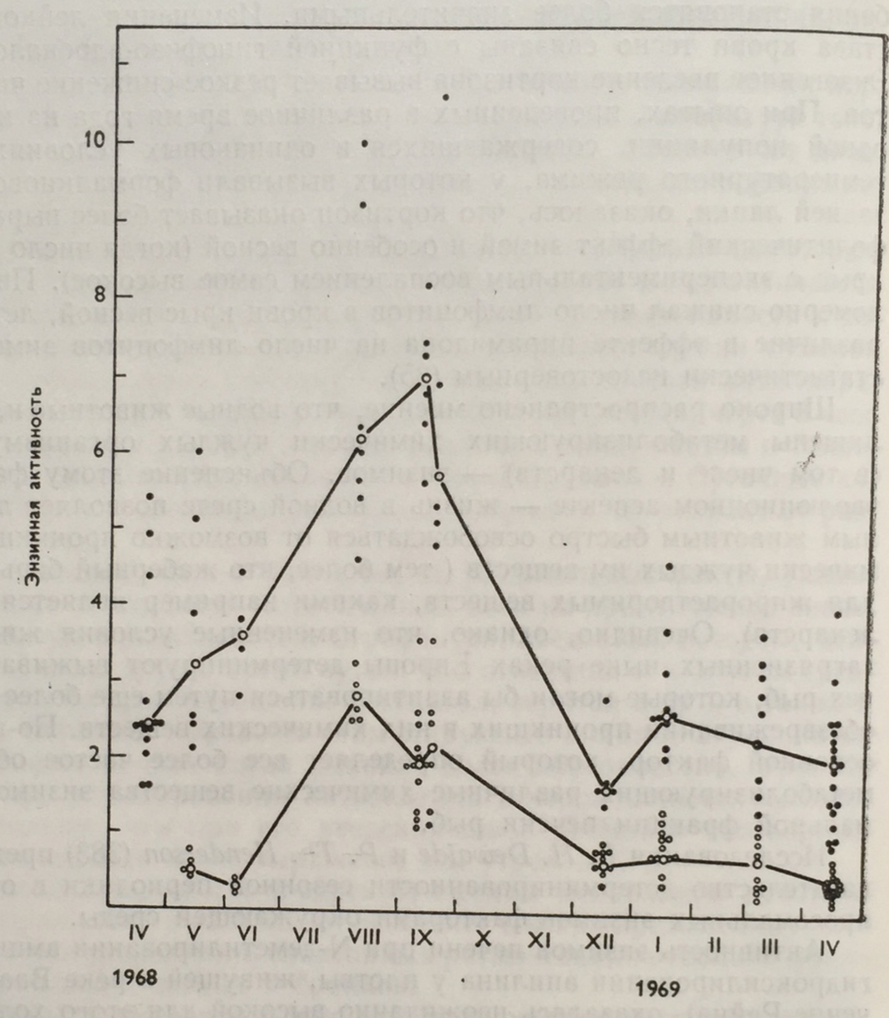


Рис. 48. Сезонные вариации активности метаболизирующих лекарства энзимов в надосадочной жидкости (9000 g) гомогенатов печени плотвы. N — деметилирование аминопирина (верхняя кривая), выраженное в μ mol формальдегида, образованного из 1 грамма свежей печени за 1 час; пара-гидроксилирование анилина (нижняя кривая), выраженное в μ mol пара-аминофенола, образованного из 1 грамма свежей печени за 1 час (Dewaide и Henderson).

активности у рыб, перенесенных в водопроводную воду, может быть обусловлено прекращением экспонирования на действие индуцирующих агентов при перенесении рыб из реки в лабораторию и освобождением от индуцирующих чужых соединений при пребывании в чистой воде.

Для иллюстрирования той роли, которую могут играть биологические ритмы в конкретном обычном фармакологическом эксперименте, я позволю

себе привести один факт из нашей экспериментальной практики (179). В продолжение нескольких лет мы занимались решением одного практического вопроса — из большого числа (свыше 20) сортов валерианы, полученных в различных условиях культивирования, подобрать сорт с наиболее выраженными седативными качествами. В ходе эксперименталь-

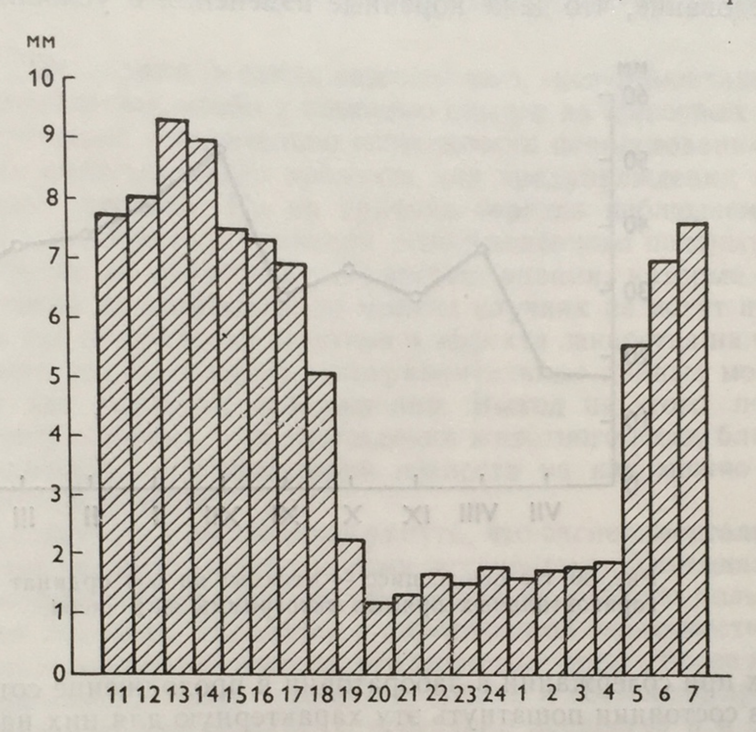


Рис. 49. На оси абсцисс — время; на оси ординат — длина (в мм) горизонтальных прямых актограммы по часам (регистрирующих неподвижность крысы).

ных исследований, проведенных на белых крысах по улучшенной нами актографической методике, мы были чрезвычайно затруднены при формулировании определенных убедительных выводов ввиду большой вариабельности и ненадежности получаемых результатов. Это заставило нас подвергнуть специальному изучению естественные колебания в двигательной активности подопытных животных в различные часы суток и в различные времена года. В результате проведенного большого числа опытов мы установили большие различия в двигательной активности этих лабораторных животных в различные часы суток и в различные времена года. С помощью специального коэффициента мы смогли вычислить, что продолжительность времени, в течение которого крысы не двигаются днем (с 11 до 17 часов), на 5—600% больше продолжительности этого периода в ночные часы (с 20 часов вечера до 5 часов утра — рис. 49).

С другой стороны, оказалось, что в один и тот же период суток продолжительность времени, в течение которого белые крысы неподвижны, значительно больше в зимние месяцы по сравнению с летними. Так, время неподвижности белых крыс в период с 17 часов до часа после полуночи в декарбе на 160% больше продолжительности времени неподвижности в июле (рис. 50).

Без сомнения суточная и годовая биологическая ритмика спонтанной активности этих лабораторных животных эволюционно обусловлена условиями жизни диких предков этого лабораторного вида. Важное приспособительное значение этого ритма в жизни крыс обусловило настолько стойкое наследование, что даже коренные изменения в условиях жизни этих

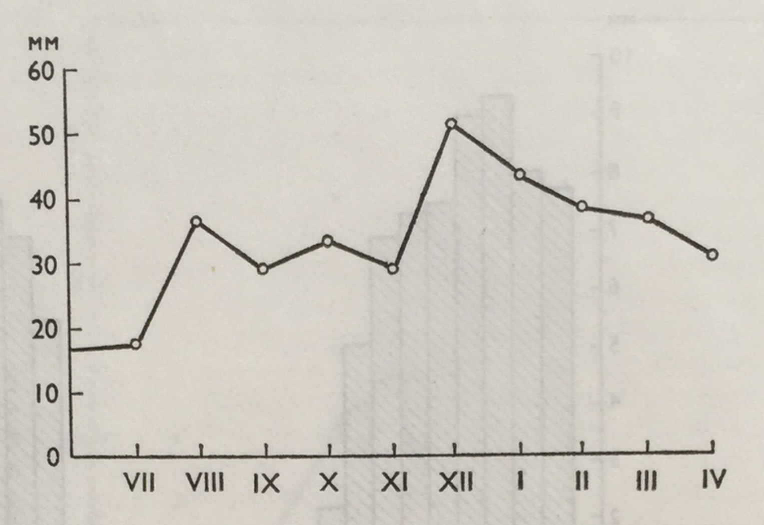


Рис. 50. На оси абсцисс — месяцы; на оси ординат — длина (в мм) горизонтальных прямых актограммы за 8 часов.

животных при содержании в лаборатории в продолжение сотен поколений были не в состоянии пошатнуть эту характерную для них наследственную особенность.

При наших дальнейших исследованиях, когда мы учли в постановке опытов присущий белым крысам биологический двигательный ритм, мы смогли получить и более отчетливые, с меньшими вариационными отклонениями, различия в седативном эффекте испытуемых сортов валерианы и решить поставленный практический вопрос.

Только для беглой иллюстрации значения сезона года для эффекта фармакологического вещества, я приведу и следующий пример из нашей лабораторной практики (128). Амфетамин, введенный в апреле в большой дозе (1 мг/кг веса) собаке с сильным уравновешенным типом нервной системы, значительно улучшил условнорефлекторуню деятельность и усилил процесс возбуждения. Амфетамин, введенный в той же дозе, той же собаке в период летней жары (в июле), привел к развитию выраженного запредельного торможения.

РАЗЛИЧИЯ В ДЕЙСТВИИ И ЭФФЕКТАХ ЛЕКАРСТВ, ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ ВИДОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬЮ (ВОПРОСЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ)

Последняя (и самая важная) цель экспериментальной фармакологии состоит в том, чтобы с помощью опытов на животных получить полезную информацию относительно возможности использования данного природного или синтетического продукта для предупреждения или лечения заболеваний человека. Но по причине нередко наблюдаемых больших различий в способе реагирования использованного подопытного животного и человека на испытуемое лекарство, знания, которые мы получаем в ходе опытов на животных, во многих случаях не могут правильно ориентировать нас по вопросам действия и эффекта лекарства на человека. Есть даже много случаев, когда экспериментальные данные могут стать предпосылкой для глубоких заблуждений. Выход из этого положения ищут в двух направлениях — в нахождении животного вида, ближе всего стоящего к человеку, и в испытании лекарств на как можно большем количестве животных видов.

По первому вопросу следует подчеркнуть, что экспериментальная фармакология стоит перед исключительными трудностями. Учитывая, что интенсивность метаболических процессов, играющих важную роль и в биотрансформации лекарств, находится в определенной зависимости от роста животного, была выражена надежда, что животные виды с более крупными индивидами (кролики, кошки и особенно собаки и обезьяны) предоставят наиболее адекватную информацию о поведении лекарства и в организме человека (по Brodie B. B. — 322). И, действительно, например, мыши метаболизируют лекарства настолько быстро, что как правило для мышей они во много раз менее активны и менее токсичны по сравнению как со многими другими животными видами, так и с человеком. Однако, когда было обнаружено, что лошадь инактивирует фенилбутазон с той же скоростью, как и мышь (по Brodie B. B. — 322), общезначимость этой закономерности сильно пошатнулась.

Долгое время считали, что кошка является особенно подходящим объектом для исследования метаболизма лекарств, ввиду многократно наблюдаемого сходства с метаболизмом соответствующих лекарств у человека. Однако, после того, как было установлено, что ряд метаболизирующих лекарства энзимов у кошки дефицитен, надежды, возлагаемые на этот животный вид, также были сильно поколеблены. Ввиду недостатка соответствующих энзимов введенные в кошку разовые дозы хлорпромазина, дифенилгидантоина или дезметилимипрамина задерживаются в ее организме в течение дней; разовая доза резерпина продолжает действовать 3 недели (и даже более). Кошка не в состоянии связывать фенолы в глюкурониды и т. д.

Надежды, что какой-нибудь вид из самых близких к человеку среди животного мира — приматов, окажется самым подходящим для испытания лекарств,в общих линиях тоже не оправдались.Оказалось, что столь близкие к человеку по своим биологическим и физиологическим чертам обезьяны весьма отличаются по участвующим в метаболизировании лекарств энзимам.

Очевидно, эволюция животных в отношение их взаимодействия с несвойственными организму химическими продуктами, к категории которых относится большая часть лекарств, не совпадает с общими направлениями эволюции животных организмов. И мы все еще весьма далеки от возможности, на базе вскрытия существующих в этой области закономерностей, создать такую сравнительную эволюционную фармакологию, которая позволила бы нам со знанием дела подходить к наиболее подходящему для испытания данного лекарства животному виду. Следует принимать во внимание как различные пути метаболизирования различных групп веществ у разных животных видов, так и глубокие различия в реагировании на данный фармакологический агент (даже и при сходных метаболических процессах).

Учитывая все еще недостаточную ясность по этим вопросам, экспериментальная фармакология в настоящее время пытается компенсировать свое бессилие требованием проводить доклиническое исследование на возможно более разнообразных животных видах. Однако, следует подчеркнуть, что даже самые исчерпывающие исследования на животных на сегодняшний день не могут дать категорического ответа на важнейшие проблемы, возникающие при использовании лекарств человеком. Вряд ли можно считать оправданным в интересах „абсолютной безопасности" переход доклинического испытания данного нового вида лекарства с одного вида опытного животного на другой, включение все новых и новых методик и продолжение испытания годами. При этом можно быть абсолютно уверенными, что если бы сейчас применить требование испытания издавна широко утвержденных в терапевтической практике лекарств на большом числе видов опытных животных, то многие из них следовало бы запретить.

Вообще говоря, межвидовые различия в фармакологическом действии и эффектах зависят, с одной стороны, от вариаций судьбы лекарства в организме, т. е. от резорбции, распределения, биотрансформации и излучения лекарства, иначе говоря — от фармакокинетических факторов. С другой стороны, различия в действии и эффектах данного фармакологического вещества зависят от вариаций в реагировании различных животных видов на лекарства, т. е. — от фармакодинамических факторов (491).

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАЦИИ ЛЕКАРСТВ В РАЗЛИЧНЫХ ЖИВОТНЫХ ВИДАХ И ШТАММАХ

Резорбция, депонирование и выделение лекарства зависят от прохождения через мембраны, взаимодействия с активными компонентами организма и от связывания с компонентами тканей. Так, во всех животных видах сильно липофильные лекарства депонируются в жировой ткани, множество щелочных лекарств связывается с нуклеиновыми кислотами. Канальцевая реабсорбция липофильных субстанций является общим явлением.

Как правило, однако, создаются гораздо более сложные ситуации, которых нельзя свести к элементарным физико-химическим процессам.

Имеются сообщения о различиях в р е з о р б ц и и лекарств, которые детерминированы видовой принадлежностью. Например, у морских свинок резорбируется только $^1/_3$ количества фенилбутазона, резорбируемого у

крысах (432). В отличие от фенилбутазона, одна и та же доза алкоголя per os (6,4 г/кг веса) у морской свинки вызывает концентрацию в крови в три раза большую, чем у крыс (719). Внутривенно введенный алкоголь, однако, элиминируется с одинаковой скоростью у обоих видов животных. Медленная резорбция алкоголя у крысы, вероятно, является причиной его большой резистентности на токсические эффекты алкоголя, точнее на его гепатотоксическое действие.

В большинстве случаев фармакологические вещества связываются с плазменными белками человека в большем проценте, чем у других млекопитающих. Например, клоксацилин связан с плазменными белками человека, лошади и кролика соответственно в 93, 30 и 22% (678), сульфафуразол связывается с белками человека в 84% и лишь в 31% — у мыши (271). Ясно значение этих различий — они отражают как антибактериальную активность, так и время, необходимое для элиминирования.

У крысы 95% использованной дозы барбитала (250 мг) выделяется за 75 ч. (451), тогда как у цыпленка менее 33% приблизительно той же дозы (225 мг) выделяется в течение одной недели (253). Это объясняет почему барбитал значительно более токсичен для цыпленка, чем для крысы.

Исключительно важное значение для элиминирования лекарств из организма имеет их растворимость в жирах. Вещества со слабой растворимостью в жирах или с высокой степенью ионизации не реабсорбируются в почечных канальцах, что облегчает их удаление. Наоборот, неионизированные и липорастворимые лекарства подлежат почти полной реабсорбции в канальцах. А это сильно замедляет их излучение. Для экскреции через почки половины количества слабо растворимой или вообще нерастворимой в жирах субстанции необходимы в среднем от 1 до 5 часов. Для жирорастворимых веществ (если бы они не подвергались биотрансформации в организме) ввиду обратной канальцевой резорбции это время возросло бы на 30 и более дней. А, как остроумно отмечает *B. B. Brodie* (322), если бы такие лекарства как атебрин или тиопентал, которые характеризуются избирательной локализацией в тканях, выделялись только посредством почечной экскреции, то период их полужизни в организме составлял бы около 100 лет — время, превышающее в общей сложности оставшуюся часть жизни больного и врача, вместе взятых!

Из сказанного становится ясным исключительное значение биотрансформации лекарств (которая в основных линиях направлена на превращение фармакологических веществ из преимущественно жирорастворимых во все более водорастворимые). Ясным становится также исключительное значение детерминированных видовой принадлежностью различий в биотрансформации лекарств для длительности и силы их действия. Среди млекопитающих существуют большие различия в способах метаболизирования лекарств у различных видов животных. Однако, все еще нет никаких четко установленных закономерностей. Темпы метаболизма могут различаться даже, когда ход метаболизма одинаков. С другой стороны, различные виды могут метаболизировать одно и то же лекарство по совершенно различному метаболическому пути.

Бромциклогексениловое производное барбитуровой кислоты было предложено в качестве краткодействующего (быстро метаболизирующегося)

барбитурата. Опыты на собаке показали, что после определенной дозы (15 мг/кг) его уровень в плазме за 2 $^1/_2$ часа снижается с 22 мг/л на 5 мг/л. Для человека, однако, оказалось, что этот барбитурат метаболизируется очень медленно — через 8 часов после введения такой же дозы, которая дала уровень в плазме 20 мг/л, содержание барбитурата в плазме снизилось только до 18 мг/л (334) — рис. 51.

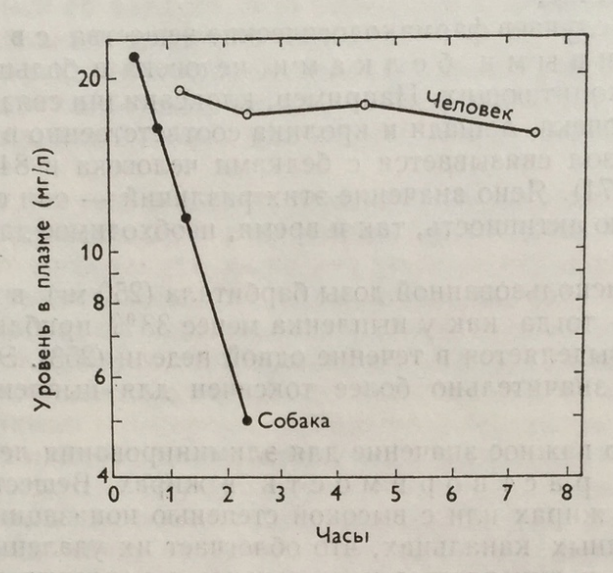


Рис. 51. Метаболизм 5-аллил-5-(2-бром-2-циклогексенил)-2-барбитуровой кислоты (15 мг/кг), введенной внутривенно собаке и человеку. Концентрацию в плазме измеряли периодически и наносили на логарифмическую шкалу (*Burns*).

Еще несколько примеров. Период биологического полураспада фенилбутазона составляет для кролика только 3 часа, менее 6 часов для крысы, морской свинки и собаки, тогда как у человека он составляет 3 суток (452). Полураспад гексобарбитала (100 мг/кг, для собаки — 50 мг/кг) в минутах составляет, соответственно: для мыши — 19, для кролика — 60, для крысы — 140, для собаки — 260 и для человека — приблизительно 360 (663).

Dimethyl-1-carbomethoxy-1-propen-α-yl-phosphorothionat, названный Thionophos-drin, существует в цис- и в транс-изомерной форме, причем цис-форма более токсична, чем транс-форма. Оба изомера — ингибиторы холинэстеразы — оказались более токсичными для мухи, чем для мыши. Этот факт объясняется следующим:

1. Гомогенаты печени мыши расщепляют фосдриновые изомеры, тогда как гомогенаты мухи не проявляют подобной активности.
2. Холинэстераза из головы мухи в 4—5 раз более податлива на ингибирование по сравнению с холинэстеразой мозга мыши.
3. После ингибирования холинэстераза мозга мыши реактивируется гораздо быстрее, чем соответствующий энзим у мухи (580).

У собаки от 70 до 90% разовой дозы лидола выделяется за 1 ч, тогда как у человека этот результат получается лишь за 4 часа (322).

Для крольчат фенолы значительно менее токсичны, чем для собак и кошек. Причина состоит в том, что у крольчат глюкуронизация фенолов

протекает гораздо быстрее и таким образом они обезвреживаются, тогда как кошки практически не обладают этой способностью.

Собаки почти на ацетилируют ароматические аминогруппы, но обладают способностью дезацетилировать. Последствием является то, что как фенацетин, который в собаках частично дезацетилируется до более токсического фенетидина, так и сульфонамиды, которые не обезвреживаются путем ацетилирования, являются гораздо более ядовитыми лекарствами для собаки, чем для кролика или для человека. Специальный интерес представляет пример с антикоагулирующим средством тромексаном. Кролик метаболизирует тромексан приблизительно так же быстро, как и человек, хотя пути метаболизирования совершенно различны — у кролика путем деэстерификации, у человека — путем гидроксилирования. Наряду с этим, при наличии одинакового механизма метаболизирования у человека и собаки, у собаки инактивирование тромексана протекает гораздо медленнее (322).

Ариламины, например, ацетанилид, гидроксилируются, главным образом, в орто- и пара-производные. При этих процессах наблюдаются существенные видовые различия. Если в микросомах печени кроликов ацетанилид биотрансформируется преимущественно в пара-гидроксиацетанилид, то микросомальные энзимы печени кошки метаболизируют ацетанилид преимущественно в орто-гидроксиацетанилид.

Микросомы печени кроликов превращают путем о-дезалкилирования кодеин в морфин в 10 раз быстрее, чем микросомы морских свинок (отсюда повышенная токсичность кодеина для кроликов).

Гидролитический распад прокаина в плазме крови человека протекает гораздо быстрее, чем в плазме других видов животных.

Атропин, попав в плазму крови большинства рас кроликов, под влиянием присущей им генетической особенности сильно активной специфической эстеразы, быстро распадается на тропан и троповую кислоту. Отсюда и малая токсичность тропановых алкалоидов для соответствующих рас этого вида животных. Отсутствие этой эстеразы в плазме человеческой крови обусловливает стойкость, соответственно сильную токсичность, этих алкалоидов для человека.

Кокаин гидролизируется в плазме кроликов, но не гидролизируется в плазме лошадей и людей.

В большинстве случаев биотрансформация лекарств приводит к их инактивации. Однако, есть случаи, когда неактивное соединение может превращаться в активное только при метаболизировании. В этом случае мы тоже оказываемся свидетелями больших видовых различий. Малатион гораздо более токсичен для насекомых, чем для млекопитающих. У насекомых он превращается в малаоксон, соединение с сильным антихолинэстеразным действием; у млекопитающих он трансформируется в неактивный метаболит, который легко экскретируется (259). 6-пропилтиопурин у мыши гидролизируется до 6-меркаптопурина и является отличным карциностатиком для этого вида животных. У человека, однако, он окисляется в неактивные продукты (402).

Если у крыс имипрамин оказывает сильное антирезерпиновое и антидепрессивное действие, то у кроликов он действует нейролептически. Эти детерминированные видом различия в эффектах имипрамина в большой степени объясняются фактом, что микросомы крыс биотрансформируют

имипрамин преимущественно в дезметилимипрамин, осуществляющий антирезерпиновое и антидепрессивное действие имипрамина, тогда как в микросомах кроликов имипрамин биотрансформируется, главным образом, в 2-гидроксиимипрамин, который не обладает антидепрессивным действием (385).

Много различий в фармакокинетике данного лекарства наблюдается и в различных штаммах одного и того же вида. Средняя продолжительность сна, вызванного гексобарбиталом (125 мг/кг введенного интраперитонеально) у мышей, принадлежащих к различным штаммам, отличается примерно в 3 раза — для штамма SWR/HeN — 18±4 мин, а для штамма A/LN — 48±4 мин (482). Мыши штамма KL по крайней мере в 10 раз более резистентны на инсулин, чем мыши других штаммов. Эту особенность относят за счет высокой активности инсулиназы печени этого штамма мышей (по 491).

Эти примеры показывают, что опыты на животных могут подвести. Можно представить себе как много полезных соединений было бы отброшено на основании экспериментальных результатов, не находящихся в каком-либо соответствии с результатами, которых можно было бы получить на других животных и тем, что, в сущности, интересует нас в человеке.

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ

В отдельных видах, соответственно в различных штаммах, внутри одного вида большие или меньшие количественные, а иногда даже и качественные различия в фармакологическом эффекте могут обусловливаться преимущественно или полностью различиями в способе реагирования на фармакологические вещества.

Ни один фармакологический агент не в состоянии вызвать рвоту у мыши, крысы или кролика по той простой причине, что у этих животных (в отличие от голубя, кошки, собаки или человека) рефлекс рвоты отсутствует. Различия в структуре и функциях мозга у человека и у животных являются крупным препятствием при исследовании психотропных лекарств.

Антисеротонины очень хорошо влияют на вызванное декстраном воспаление кожи у крысы. Однако воспаление кожи у крысы характеризуется двумя особенностями, которые отличают его от воспаления у большинства других видов животных. Кожа крысы содержит много мастоцитов, богатых на серотонин и легко отдающих его. Наряду с этим сосуды кожи крысы очень чувствительны на серотонин, который значительно увеличивает их проницаемость. Таким образом воспаление у крысы, вызванное соединениями рода декстрана, которые действуют почти исключительно путем освобождения серотонина, можно легко предупредить с помощью антисеротонинов. Серотониновые антагонисты, однако, никогда не оказывали бесспорного противовоспалительного действия на других видах животных и у человека (491).

Подобный пример можно привести и в отношении вызванной серотонином тахикардии, которая угнетается резерпином и β-адреноблокирующими веществами у кролика и у собаки (493, 494), но не у кошки. Эти факты можно понять, принимая во внимание, что эффекты серотонина

у кролика и у собаки опосредствуются через катехоламины (освобожденные серотонином). У кошки это промежуточное звено в действии серотонина отсутствует и у нее, повидимому, серотонин действует прямым способом на синусовый узел.

Азауридин (эффективное химиотерапевтическое средство, используемое для лечения псориазиса, mycosis fungoides, хориокарциномы, polycythaemia vera) сильно токсичен для собак, и обычно при суточной дозе 20 мг/кг подопытные животные погибают в течение 7—10 дней от лейкопении. У человека не наблюдается существенных изменений в крови даже при применении азауридина в дозе 60 мг/кг в течение нескольких недель (786). Токсический эффект у собаки обусловливается ингибированием синтеза de novo эссенциальных пиримидинов посредством превращения оротидиловой кислоты в уридиловую. У человека, вероятно, налицо такое же ингибирование, однако, эссенциальные пиримидины могут получаться и другим способом, посредсгвом которого уридиловая кислота образуется из урацила, превращающегося в уридин.

Подобными различиями в коллатеральных обменных путях биогенных аминов можно объяснить и наблюдаемые в отдельных видах различия в эффектах МАО-ингибиторов на уровень катехоламинов в мозгу. Эти ингибиторы повышают уровень норадреналина у многих видов, но не повышают у кошки и у собаки. Так как уровень серотонина повышается и у кошки, и у собаки, не может быть сомнения в том, что и в этих видах моноаминооксидаза ингибируется. Это дает основание думать, что у собаки и кошки входят в действие иные пути метаболизирования норадреналина, может быть — путем оксиметилирования (491).

В отличие от выраженных урикозурических эффектов некоторых лекарств у больных подагрой, у многих животных видов и штаммов эти урикозурические лекарства действуют гораздо слабее или вообще не действуют, или даже оказывают „парадоксальный" эффект. Например, у собак-помесей пробенецид, сульфинпиразон или салицилаты проявляют только слабое урикозурическое действие. У охотничьей собаки далматинской породы, у которой тубулярный реабсорбционный механизм для уратов недостаточно развит, те же лекарства снижают выделение мочевой кислоты с мочой, если вообще оказывают какой-либо эффект. У кролика пробенецид весьма регулярно снижает почечную экскрецию мочевой кислоты. Пробенецид, сульфинпиразон и зоксазоламин уменьшают выделение мочевой кислоты у цыплят, а салицилаты оказывают слабый или вообще не оказывают никакого эффекта (460). Причины этих видовых различий еще неполностью выяснены. У тех видов животных, у которых тубулярный аппарат реабсорбции уратов недостаточно развит (как это, например, у далматинской охотничьей собаки или у цыпленка), эффект определяется торможением тубулярной секреции уратов и это проявляется в уменьшенной экскреции (у человека урикозурические лекарства в малых дозах затормаживают тубулярную секрецию, а в больших, терапевтических, — тубулярную реабсорбцию мочевой кислоты, что проявляется в усиленной экскреции).

Значительные видовые различия наблюдаются в эффектах иммуносупрессивных веществ в отношении удлинения жизни трансплантатов. На мышах хорошую иммуносупрессивную активность показывают 6-меркаптопурин, аметоптерин, циклофосфамид, метилгидразин, актиноми-

цин D и митомицин C. Для кроликов эффективны 6-меркаптопурин и азатиоприн, для собак — азатиоприн и аметоптерин. Милеран удлиняет переживаемость кожных трансплантатов у мышей и кроликов, но не оказывает влияния на отторжение почечных трансплантатов у собак.

До недавнего времени при объяснении механизма иммунносупрессивных действий кортикостероидов главное внимание уделяли их лимфолитическому эффекту. Оказалось, однако, что как видовая особенность, лимфоциты человека (и некоторых видов животных — морских свинок, обезьян) устойчивы на кортикостероиды. Обнаружены видовые различия и в отношение влияния кортикостероидов на антителообразование. Так, образование антител против вакцин и токсоида слабее влияется у людей, тогда как у кроликов эффект значителен.

Выяснение различия в реактивности отдельных органов различных видов животных на биологически активные вещества играет важную роль в современной экспериментальной фармакологии. Подбор органа с высокой чувствительностью к данному биологически активному веществу (гормону, медиатору, биологически активному метаболиту) и рефрактерного к другим биологически активным веществам весьма облегчает биологическое тестирование этих веществ, а также и дифференцирование нескольких, одновременно содержащихся в данном субстрате, биологически активных веществ.

На этой принципиальной основе *J. R. Vane* (21, 761) разработал оригинальный метод каскадного тестирования различных гормонов (и других биологически активных веществ) в кровообращении. По этому методу артериальную кровь опытного животного непрерывно выкачивают и без какой бы то ни было обработки пропускают через каскад из изолированных гладкомышечных препаратов (рис. 52). Выбор гладкомышечных органов определяется прежде всего видом тестированного биологически активного вещества. Кроме всего прочего, этот метод обладает тем преимуществом, что подопытное животное предохраняют от любой кровопотери (которая может достигнуть значительных размеров при взятии многочисленных проб крови, необходимых при некоторых исследованиях). А нормальная реакция на кровопотерю связана со значительными изменениями в циркулирующих в крови биологически активных веществ, некоторые из которых мы именно и хотим определить. Например, параллельно с потерей крови наблюдается освобождение катехоламинов и ангиотензина в кровоток (760, 761).

Приводим более важные данные о различиях в реактивности различных гладкомышечных органов к некоторым наиболее интенсивно изучаемым в настоящее время гормонам, медиаторам и биологически активным метаболитам. Толстая кишка крысы очень чувствительна на сократительное действие ангиотензина (670), но рефрактерна в отношение 5-гидрокситриптамина и брадикинина. Jejunum кошки очень чувствителен на брадикинин (413), а ileum цыпленка — на релаксирующее действие адреналина (566). Вырезки желудка крысы показали выраженную чувствительность на релаксирующее действие адреналина и норадреналина и на сократительное действие простагландинов и серотонина (761). Высокую чувствительность к простагландинам показали и colon крысы, ileum цыпленка (605). Кишка крысы показала высокую реактивность на парасимпатомиметические сред-

ства и не реагировала на действие никотиноподобных соединений (690). Кишка морской свинки особенно чувствительна на действие гистамина и антигистаминных веществ (по 690). Терминальный илеум кошки также проявляет высокую чувствительность к гистамину (605). Vas deferens крысы

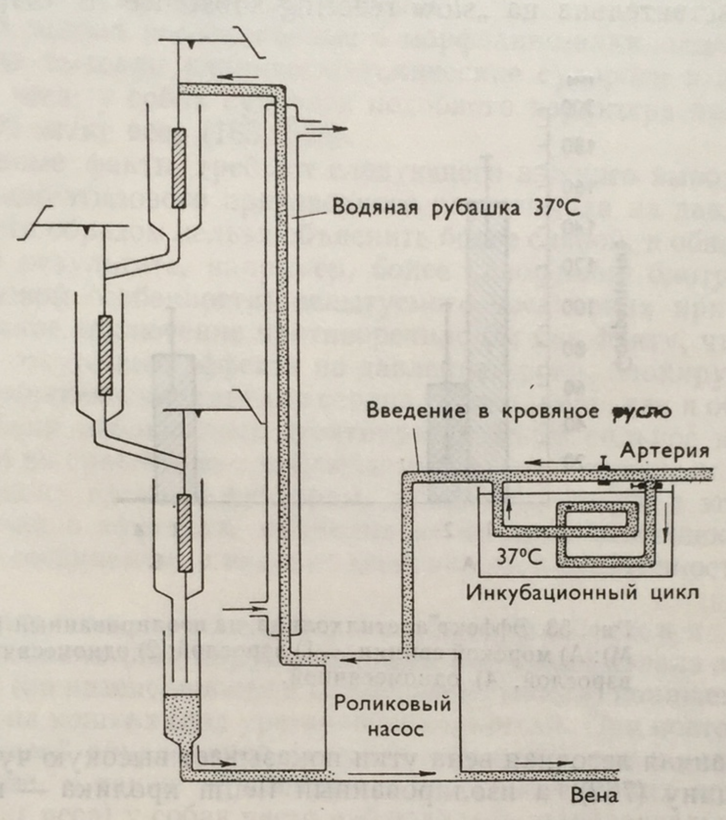


Рис. 52. Схема техники каскадной органной перфузии. Кровь постоянно выкачивают из подходящей артерии посредством роликового насоса, темперируют при 37°C, после чего ее перфузируют в различные изолированные органы, движение которых регистрируют с помощью кимографа. Затем кровь собирают в резервуар и возвращают обратно в кровообращение животного (*Vane*).

и морской свинки сильно чувствителен на α-адренергические вещества (стимуляторы и блокаторы — по Rossum J. M. — 690.

Полоски аорты кошки более реактивоспособны по отношению к норадреналину, чем полоски аорты кролика (730). По мнению других авторов (608), самую высокую чувствительность к норадреналину показывает аорта крысы, чувствительность аорты кошки и кролика меньше, и слабее всего чувствительность аорты морской свинки. Изопреналин сильнее всего релаксирует торакальную аорту крысы, затем кролика и морской свинки, тогда как торакальная аорта кошки вообще не реагирует на этот β-адреностимулятор. Изопреналин слабо релаксирует абдоминальную аорту крысы и является неактивным в отношение абдоминальной аорты кролика и кошки (419). Vas deferens хомячка отличается от vas deferens крысы тем, что у хомячка изопреналин даже в дозах, превышающих 1.10^{-4}, не дает эффекта. Гладкая мускулатура трахеи теленка отличается высокой реактив-

ностью на β-адренергические вещества (по Rossum J. M. — 690). M. rectus abdominis лягушки показывает высокую чувствительность на никотиноподобные вещества (по Rossum J. M. — 690), аорта кролика — на сокращающие кроличью аорту вещества (RCS — 650). Трахея морской свинки сильно чувствительна на „slow reacting substance in anaphylaxis“ (441).

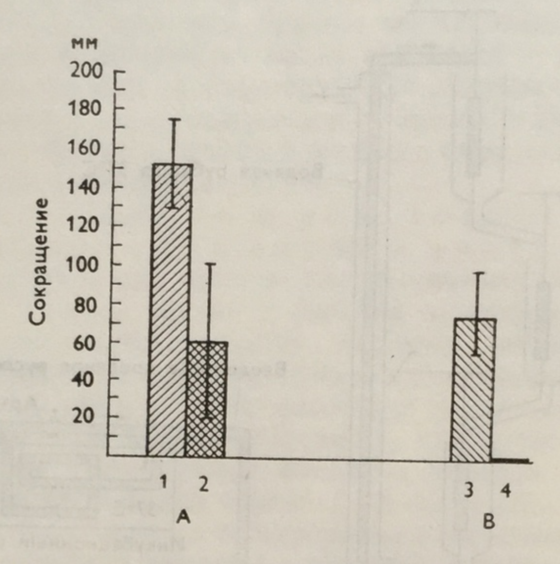


Рис. 53. Эффект ацетилхолина на изолированный рог матки (1.10^{-10} М): А) морской свинки — 1) взрослой; 2) одномесячной; В) крысы—3) взрослой, 4) одномесячной.

Изолированная легочная вена утки показывает высокую чувствительность к окситоцину (762), а изолированный ileum кролика — к вазопрессину (441).

Проведенные нами (198) опыты на изолированных гладкомышечных органах и препаратах тоже показали определенные видовые различия в реактивности медиаторных рецепторов. Ileum и colon крыс в условиях проведенных экспериментов вообще не реагировали на гистамин. Рог матки одномесячных крысят не сокращался под действием ацетилхолина; рог матки взрослых крыс показал статистически достоверно более слабые сокращения под воздействием ацетилхолина, чем рог матки морской свинки (рис. 53).

Эффекты серотонина на давление крови весьма различны у разных видов животных. У собаки и человека серотонин действует, главным образом, прессорно, а у кошки и крысы — оказывает гипотензивное действие. Анализ этих глобальных реакций показывает, что у кошки, собаки и крысы влияние на давление крови формируется из трех идентичных, однако с различным удельным весом, элементарных компонентов (491).

Норадреналин стимулирует аденилциклазу в коре больших полушарий сильнее всего у крысы, затем у мыши, кошки, обезьяны, а у морской свинки не оказывает эффекта (500). *A. Bertelli и соавт.* (304) обнаруживают, что на изолированных предсердиях морской свинки и кошки циклический АМФ дает более выраженные эффекты, чем на изолированных предсердиях кролика и крысы.

При проводимом нами анализе действия морфолино-алкиловых производных глутетимида на собаках наблюдался гипотензивный эффект, в несколько раз слабее (при сопутствующем блокировании парасимпатических ганглиев сердца) по сравнению с оказываемым ими гипотензивным эффектом у кошки.

В опытах на мышах исследованные 4 морфолино-алкиловые производные глутетимида вызвали клоническо-тонические судороги в дозе свыше 200—250 мг/кг веса; у собак судороги подобного характера наблюдались уже при дозе 20 мг/кг веса (165, 635).

Вышеописанные факты требуют следующего важного вывода: слабый эффект морфолино-этилового производного глутетимида на давление крови собаки никоим образом нельзя объяснить более слабой, в общих чертах, активностью (в результате, например, более ускоренной биотрансформации — как видовой особенности) испытуемого соединения при этом животном виде. Такое заключение противоречило бы как факту, что вопреки почти полному отсутствию эффекта на давление крови, блокирующее действие на парасимпатические ганглии сердца было налицо, так и обстоятельству, что у собаки наблюдалось десятикратно более сильное конвульсогенное действие по сравнению с наблюдаемым конвульсогенным действием у мыши. Очевидно, главным фактором, детерминирующим в этом случае видовые различия в эффектах, являются не видовые особенности в биотрансформации соединения, а видовые особенности в реактивности различных структур.

Гермериновая алкалоидная фракция Veratrum lobelianum на собаках (под морфин-эфирным наркозом) давала значительно более слабое (по интенсивности и продолжительности) понижение давления крови, чем на кошках (под уретановым наркозом). При повторном введении гермериновой алкалоидной фракции в большей или в равной предшествующей дозе, а также при введении особенно высоких доз (обычно свыше 100 мкг/кг веса) у собак часто наблюдалась „парадоксальная" реакция — вместо гипотензивного — прессорный эффект. У кошки такое обращение эффекта от повторных и более высоких доз отсутствовало или едва замечалось (182, 642).

Результаты проведенного анализа действия гермериновой вератрум-алкалоидной фракции позволяют сделать вывод, что в качестве видовой особенности „чувствительность" каротидных химиорецепторов собаки на гермериновую алкалоидную фракцию значительно выше „чувствительности" этих рецепторов у кошки (на тот же фармакологический агент). Этим объясняется как более слабое гипотензивное действие малых доз, так и прессорное действие больших доз гермериновых алкалоидов у собаки.

Гермериновая алкалоидная фракция показала подчеркнуто повышенную токсичность у собак по сравнению с токсичностью у кроликов и мышей.

В ходе проводимых нами гистоауторадиографических исследований для выяснения влияния различных психофармакологических веществ на включение ^{35}S-метионина в цитоплазму было обнаружено, что у взрослых мышей хлорпромазин статистически достоверно уменьшает включение ^{35}S-метионина, тогда как у взрослых крыс количество обнаруженных следов в клетках почек оказалось увеличенным (644).

В основе различий фармакологических эффектов при разных видах животных могут лежать различия в вызванном фармакологическими веществами освобождении эндогенных биологически активных веществ. Так, ангиотенсин вызывает освобождение адреналина у кошки и морских свинок, тогда как у собаки этот эффект слабо выражен (715).

Обусловленные видовой принадлежностью особенности во взаимодействии на уровне рецепторов могут представлять другую причину видовых различий в эффектах.

При внутривенном введении аденозин (50—100 мкг/кг) замедляет частоту сердечных сокращений у морской свинки и у крысы. Это отрицательное хронотропное действие у морской свинки потенцируется дипиридамолом и гексобендином в дозах 0,1 мг/кг. У крысы, однако, даже в дозах 7,5 мг/кг дипиридамол и гексобендин не оказывают влияния на эффект аденозина (519). При попытке объяснить механизм этих различий было установлено, что дипиридамол и гексобендин на изолированном сердце морской свинки снижают поглощение ^{14}C-аденозина уже в концентрации 10^{-8} М/л, тогда как у крысы концентрации этих веществ даже значения 10^{-5} М/л не оказывали эффекта на поглощение миокардом меченого аденозина. На базе этих и некоторых других опытов был сделан вывод, что отрицательный хронотропный эффект аденозина является результатом взаимодействия с экстрацеллюлярно расположенным рецептором. Поглощение аденозина клетками миокарда приводит к снижению его действующей концентрации. Так как у крысы дипиридамол и гексобендин не уменьшают элиминирование аденозина через его поглощение клетками миокарда, то у этого вида животных они не потенцируют действие аденозина.

Различная степень содержания того или иного энзима в различных тканях разных животных видов является одним из основных факторов, определяющих видовые и тканевые различия в реактивности на лекарства и другие биологически активные вещества.

При суперфузии спирально вырезанным полоскам аорты собак, кошек, кроликов и крыс раствора Кребса (10 мл/мин, 37,5°С) *J. W. Aiken* и *J. R. Vane* (265) прослеживают сократительный эффект ангиотензина I (100—1000 нг/мл) и ангиотензина II (3—300 нг/мл). В некоторых артериальных полосках ангиотензин I показал только 1% активности ангиотензина II, тогда как в других активность ангиотензина I составляла 60% активности ангиотензина II. Эти вариации в активности ангиотензина I обусловлены различным участием присущих ему двух механизмов действия в разных животных видах и в гладкой мускулатуре различных артерий. Ангиотензину I присуще, с одной стороны, совсем слабое прямое действие на рецепторы ангиотензина II. С другой стороны, он действует косвенно — посредством превращения в ангиотензин II, которое наступает и в изолированной артериальной ткани.

Авторы доказывают интрамуральное превращение ангиотензина I в ангиотензин II, используя синтетический пентапептид SQ-20 475 (пироглутамиллизил-триптофил-аланил-пролин), который ингибирует конвертирующий ангиотензин энзим в изолированном перфузированном легком. С помощью этого пентапептида *Aiken* и *Vane* получают разностепенное редуцирование вызванных ангиотензином I сокращений артериальных полосок, при отсутствии каких бы то ни было влияний на сокращения, вызванные ангиотензином II. Сопоставляя вызванное пентапептидом снижение эффекта ангиотензина I на полосках из различных артерий разных животных видов с максимальным торможением, *Aiken* и *Vane* определяют активность конвертирующего энзима в каждой артериальной полоске. Оказалось, что различные животные виды, также как и различные артерии одного и того же животного вида характеризуются большими различиями в активности конвертирующего ангиотензин энзима. Легочная артерия кошки и кролика показала самую большую активность энзима. Значительная энзимная активность была присуща и аорте крысы и кролика, а также и каротидным артериям собаки, кош-

ки и кролика. Кишечная, почечная, бедренная и аксилярная артерии показали слабую или почти отсутствующую активность. Почечная артерия кошки вообще не сокращалась рис. 54).

Оценивая различия в эффектах, вызванных одним и тем же фармакологическим веществом у различных животных видов, следует иметь ввиду

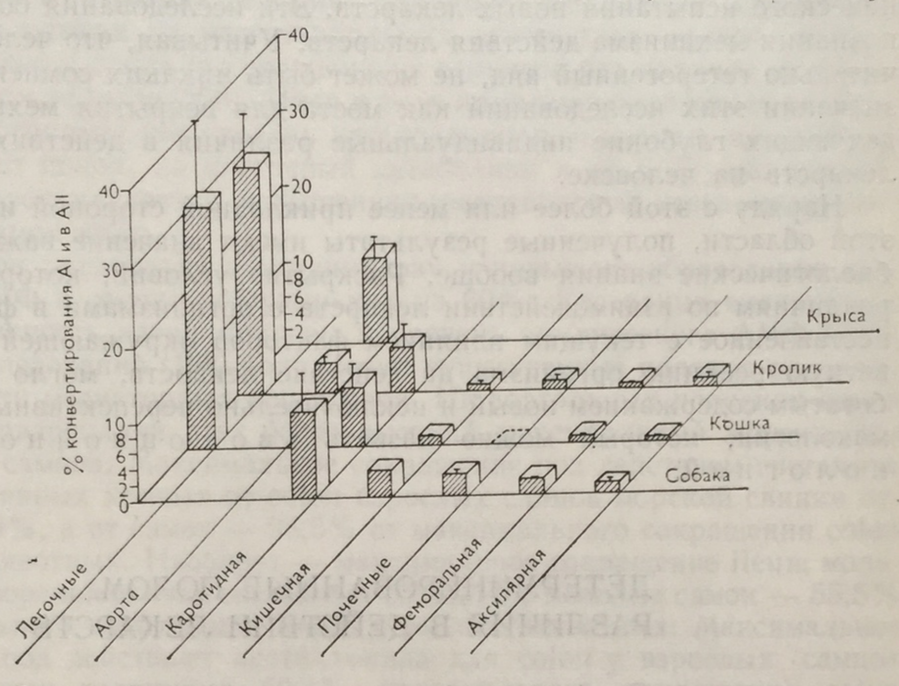


Рис. 54. Диаграмма, иллюстрирующая различия в конвертирующей энзимной активности в артериальных полосках крысы, кошки и собаки *(Aiken и Vane)*.

и то, что один и тот же конечный эффект может обусловливаться самыми различными причинами. Например, большие дозы гистамина вызывают смерть морской свинки ввиду бронхоспазма и асфиксии, у кролика — ввиду сильного сокращения легочной артерии и развивающейся недостаточности правого желудочка, у собаки смерть является результатом высокой гипотензии ввиду стаза крови в печени.

Миорелаксирующий эффект декаметония, суксаметония и карболония у кошки и у человека обусловливается деполяризирующим действием. Однако, у крысы, морской свинки, кролика и даже у обезьян нервномышечная блокада, вызванная этими веществами, является комбинированным результатом деполяризации и истинного курареmиметического действия (317).

Значительные различия в реакциях на одно и то же фармакологическое вещество могут наблюдаться не только между различными видами, но и между различными штаммами и линиями в рамках одного и того же вида. Приведем лишь один пример. В опытах на девяти инбредных линиях мышей никотин облегчил условное избегание у мышей шести линий и затруднил его в двух из линий (316). Степень облегчения была обратной способности обучения у мышей. Мыши тех линий, у которых обучение было трудным, благоприятно реагировали на никотин, тогда как у мышей обеих

линий, которые лучше всего подвергались обучению, никотин затормаживал условную реакцию.

Наши знания, хотя все еще неполные, относительно особенностей фармакокинетики и фармакодинамики лекарств у разных видов и штаммов животных позволяют во многих случаях создать лучшие модели доклинического испытания новых лекарств. Эти исследования обогащают наши познания механизма действия лекарств. Учитывая, что человек — исключительно гетерогенный вид, не может быть никаких сомнений о большом значении этих исследований как моста для вскрытия механизмов, определяющих глубокие индивидуальные различия в действиях и эффектах лекарств на человеке.

Наряду с этой более или менее прикладной стороной исследований в этой области, полученные результаты имеют значение важного вклада в биологические знания вообще. Раскрытие условий, которые привели к различиям во взаимодействии лекарств с организмами в филогенезе, сопоставленное с текущим влиянием факторов окружающей среды на ответную реакцию организма на действие лекарств, могло бы заполнить богатым содержанием новый и исключительно перспективный раздел фармакологии, который можно назвать эволюционной фармакологией.

ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ ПОЛОМ РАЗЛИЧИЯ В ДЕЙСТВИИ ЛЕКАРСТВ

Очень давно было показано (482), что крысы-самцы значительно менее чувствительны к некоторым фармакологическим веществам, чем самки. Крысы-самки после одинаковой дозы гексенала спят в три раза продолжительнее самцов. Причину этого обнаружили в значительно более высокой активности окисляющих микросомальных энзимов печени у самцов крыс. Применение тестостерона сокращает длительность наркоза у самок крыс. Подобные свойства показывают и эстеразы. В последнее время делается попытка объяснить половые различия в активности микросом печени крыс различиями сродства субстрата к окисляющей системе (697). Индуцированная субстратом NADPH-зависимая редукция P_{450} у самцов крыс превышает редукцию у самок на показатель, подобный показателю, характеризующего более высокую скорость деметилирования этилморфина (439, 440).

Обнаружены большие различия, детерминированные полом, в токсичности флуфенаминовой кислоты (сильный ненаркотический анальгетик) и некоторых ее производных (556). Так, например, LD_{50} одного производного для крыс-самцов составляла 532 мг/кг, а для самок — 1466 мг/кг. У крольчат-самцов это соединение оказалось также в два раза токсичнее, чем у крольчат-самок. Было установлено различное метаболизирование испытанных соединений у самок и самцов крыс, кролика, свиньи и у человека.

В качестве аргумента половой детерминированности эффектов ряда лекарств приводятся наблюдаемые отчетливые изменения в их метаболизировании под влиянием половых гормонов (506, 518, 606). В последнее вре-

мя специально сообщается об ингибирующем действии различных гестагенов на метаболизм лекарств (747). Сообщается, что 17-β-эстрадиол, прогестерон и дезоксикортикостерон потенцируют эффекты норадреналина и адреналина на аортные полоски (510). Считают, что стероиды ингибируют COMT и таким образом потенцируют эффекты катехоламинов.

Кривые „доза—ответная реакция" для норадреналина и адреналина, полученные в опытах на мезентериальных артериолах крысы, показывают сдвиг влево у самок (по сравнению с самцами) без наличия различий в максимальном эффекте (269). Имея в виду комплексное действие половых гормонов в организме (на уровень катехоламинов, в тканях, на мембранный потенциал покоя, на клеточный метаболизм и пр.), трудно сказать, чем точно обусловливается повышенная реактивность мезентериальных артериол у самок крыс.

Тестостерон активирует аденилциклазу и повышает образование циклического АМФ в семенных пузырьках на 60%. Кастрация значительно снижает активность аденилциклазы и уровень циклического АМФ (736).

Наши исследования (198) показывают существенные половые различия в реактивности медиаторных рецепторов. На аортальных полосках самок кроликов норадреналин дает более высокий максимальный эффект, чем на полосках самцов. Максимальное сокращение под действием гистамина при кумулятивных кривых от colon взрослых самцов морской свинки составляет 72,9%, а от самок — 93,5% от максимального сокращения colon у молодых животных. Наоборот — максимальное сокращение ileum молодых самцов морской свинки составляет 68,5%, а у молодых самок — 55,5% от максимального сокращения ileum взрослых животных. Максимальное сокращение под действием ацетилхолина для colon у взрослых самцов морских свинок составляет 68,4% максимального сокращения colon взрослых самок (рис. 55). Аналогичные, но значительно более слабо выраженные различия наблюдались и у colon молодых самок и самцов морской свинки.

ТАБЛИЦА 7

	Сокращения (мм)	
	1.10^{-7}	1.10^{-6}
Взрослые самцы	2,98	5,43
Взрослые самки	6,5	10,6
Молодые самцы	2,44	4,88
Молодые самки	4,60	7,0

Величина сокращения ileum морской свинки под действием серотонина.

В два раза бо́льшие сокращения вызывает и серотонин на ileum взрослых самок морских свинок по сравнению с сокращениями ileum самцов. Сокращения ileum под действием серотонина были также бо́льшими у од-

номесячных самок морских свинок (табл. 7). Намечающееся таким образом представление о повышенной реактивности на испытуемые вещества использованных тест-органов самок, однако, вряд ли можно рассматривать как некую закономерность. Так, colon взрослых самцов морских свинок реа-

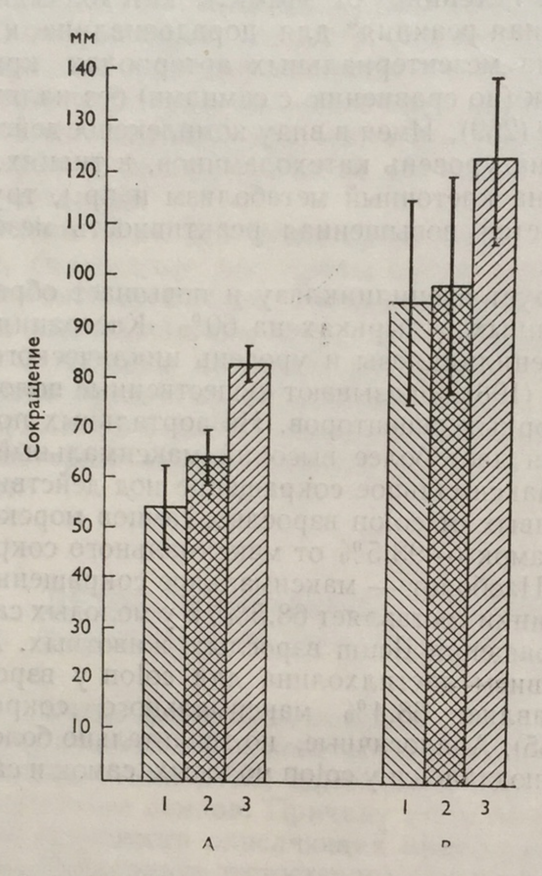


Рис. 55. Эффект ацетилхолина в концентрациях 1.10^{-12} (1), 1.10^{8-} (2 и $1 . 10^{-4}$ (3) М на colon взрослой морской свинки, самца (А) и самки (Б).

гирует с бо́льшими сокращениями под действием серотонина, чем colon самок морских свинок.

В большинстве случаев детерминированные полом различия в сродстве (аффинитете) испытуемых веществ были иного характера. Для ileum и colon взрослых самцов морских свинок сродство гистамина было в 1,5—2 раза выше его сродства к рецепторам этих органов у взрослых самок. Особенно выраженными были эти различия у молодых морских свинок. Сродство гистамина к рецепторам colon молодых самцов было в 25,7 раз, а к рецепторам ileum молодых самцов морских свинок — даже в 61,7 раз выше его сродства к рецепторам этих органов, из самок (табл. 8 и рис. 56).

Принимая во внимание изложенные наши и литературные экспериментальные данные, становится очевидной роль половой принадлежности, детерминирующей эффекты ряда биологически активных, включительно и фармакологических веществ.

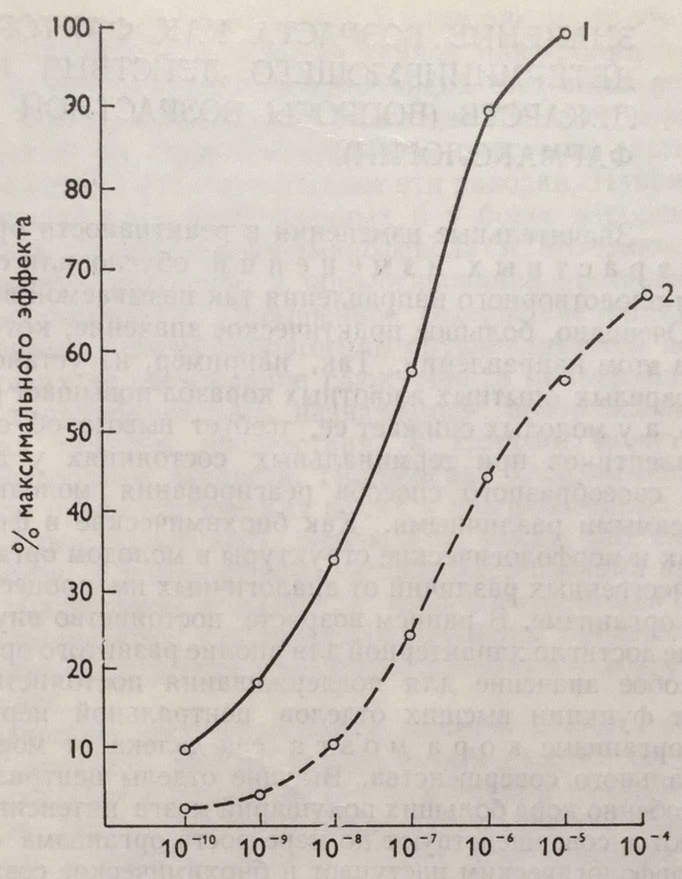


Рис. 56. Кривые „логарифм концентрации — эффект" гистамина ($1 \cdot 10^{-10}$—$1 \cdot 10^{-4}$M) на ileum одномесячных самцов (1) и самок (2) морских свинок. По оси абсцисс — концентрация (M) в логарифмических единицах, по оси ординат — процент максимального эффекта.

ТАБЛИЦА 8

Ткань	Пол		Сродство (аффинитет)	Относительное сродство	Уровень статистической значимости
	Самцы	Самки			
Ileum	Молодые		$pD_2=7,38\pm0,34$	61,66	$p<0,001$
	Взрослые		$pD_2=6,86\pm0,31$	18,62	
		Молодые	$pD_2=5,59\pm0,32$	1	$p<0,001$
		Взрослые	$pD_2=6,68\pm0,29$	12,30	
Colon	Молодые		$pD_2=7,46\pm0,29$	25,70	$p<0,01$
	Взрослые		$pD_2=7,24\pm0,24$	15,49	
		Молодые	$pD_2=6,05\pm0,33$	1	$p<0,001$
		Взрослые	$pD_2=6,94\pm0,25$	7,76	

Сродство гистамина с рецепторами ileum и colon одномесячных и взрослых морских свинок — самцов и самок.

ЗНАЧЕНИЕ ВОЗРАСТА КАК ФАКТОРА, ДЕТЕРМИНИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ И ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВ (ВОПРОСЫ ВОЗРАСТНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ)

Значительные изменения в реактивности организма в ходе его возрастных изменений обусловили создание за последние годы плодотворного направления так называемой возрастной фармакологии. Очевидно, большое практическое значение, которое имеют исследования в этом направлении. Так, например, из установления факта, что у половозрелых опытных животных коразол повышает резистентность на гипоксию, а у молодых снижает ее, требует вывода об опасности применения аналептиков при терминальных состояниях у детей (133).

Причины своеобразного способа реагирования молодых организмов могут быть самыми различными. Как биохимические и физиологические процессы, так и морфологические структуры в молодом организме показывают ряд качественных различий от аналогичных им процессов и структур во взрослом организме. В раннем возрасте постоянство внутренней среды еще далеко не достигло характерной для вполне развитого организма устойчивости. Особое значение для поддерживания постоянства внутренней среды имеют функции высших отделов центральной нервной системы. А в детском организме кора мозга еще далека от морфологического и функционального совершенства. Высшие отделы центральной нервной системы и особенно кора больших полушарий мозга интенсивно развиваются, обогащают и совершенствуют по мере роста организма свои функции. Наряду с морфологическим наступает и биохимическое созревание мозга. Постнатально нарастает активность холинэстеразы мозга, углекислой ангидратазы, декарбоксилазы глютаминовой кислоты, увеличивается и концентрация глютаминовой кислоты и γ-аминомасляной кислоты. Между 8-м и 16-ым днем происходит быстрая миелинизация нервной системы и т. д.

Барьерные механизмы в раннем возрасте несовершенны. Многие энзимные системы сильно меняют свою активность в раннем возрасте.

Энзимная активность микросом печени у новорожденного гораздо ниже, чем у взрослых организмов.

Специфическая активность (обмен на мг микросомального белка в 1 мин) различных реакций, таких как гидроксилирование, дезалкилирование, эфирное расщепление изолированных микросом печени лабораторных животных, в первые дни жизни оказывается значительно более низкой (372, 748). Кроме того, из печени новорожденных животных получается меньшее количество микросомальной фракции, чем из печени более взрослых и совсем взрослых крыс (748).

Исследование активности глюкуронилтрансферазы в микросомах печени морской свинки выявило большие возрастные различия (326). В микросомах, выделенных из печени плода или новорожденной морской свинки, энзимная активность конъюгирования фенолфталеина отсутствует или является очень низкой. В постнатальном периоде активность быстро нарастает. Аналогично положение и с другими метаболизирующими лекарства микросомальными энзимами — оказалось, что все они отсутствуют

или находятся в ничтожных количествах. В ходе опытов in vitro с микросомальными фракциями печени морских свинок или кроликов в возрасте 1 дня было установлено отсутствие следующих энзимных реакций: N-деметилирование, 0-дезалкилирование, окисление боковых цепей, дезаминирование, ароматическое гидроксилирование, окисление серы, нитроредукция. Исследования in vivo подтверждают эти находки. Например, когда ацетанилид применяется у новорожденных и у более взрослых детей и измеряется уровень N-ацетил-пара-аминофенола и его глюкуронида в плазме, то видно, что окисление и конъюгирование протекают гораздо медленнее у новорожденных. Повышенное содержание биллирубина в крови новорожденных (icterus neonatorum) обусловливается недостатком энзимов, отвечающих за образование глюкуронида биллирубина. Трагический опыт с хлорамфениколом, назначаемым новорожденным (785), наглядно показал тяжелые последствия, к которым может привести недостаточный метаболизм лекарств. Применение хлорамфеникола в терапевтических или профилактических целях у новорожденных часто приводит к цианозу („gray syndrome"). Наблюдали, также, ряд смертельных случаев (в частности, у недоношенных детей), наступающих при кардиоваскулярном и дыхательном коллапсе. У взрослого человека около 90% хлорамфеникола выделяются как моноглюкуронидное производное. А такое обезвреживание посредством глюкуронизирования у новорожденного не может произойти.

Низкой активностью микросомальных энзимов печени объясняется, почему молодой организм весьма трудно освобождается от различных лекарств, что находится в противоречии с присущей ему живостью обменных процессов. Неспособность к глюкуронизированию объясняет высокую токсичность и морфина, и ряда других лекарственных веществ в грудном возрасте. Факт, что микросомальные энзимы печени получают функциональное совершенство в процессе роста организма, делает понятными некоторые, на первый взгляд парадоксальные факты. Известно, например, что дети проявляют большую толерантность к барбитуратам со снотворным, т. е. длительным, действием и одновременно с этим очень чувствительны к барбитуратовым наркотикам, т. е. к барбитуратам кратковременного действия. Объяснение этому факту было дано, когда выяснилось, что освобождение организма от барбитуратов длительного действия (люминал, веронал) происходит, главным образом, посредством их выделения через почки в неизмененном виде, тогда как освобождение от кратко-действующих барбитуратов (гексобарбитал-натрия, тиопентал) происходит за счет их гидроксилирования энзимами микросом печени.

Подчеркивается, что сульфонамиды, салицилаты и другие лекарства, которые легко связываются с плазменными белками, не следует назначать новорожденным, потому что вытеснение биллирубина и его переход в мозг может вызвать тяжелую желтуху мозговых ядер (Kern-icterus).

Кишечная флора, которая может играть важное значение при пероральном приеме использованных лекарств, весьма различается у грудного младенца, у ребенка и у взрослого.

Интегральность действующих иногда в разных направлениях факторов обусловливает различное, нередко диаметрально противоположное влияние на эффект лекарственных веществ в раннем возрасте.

В опытах на новорожденных крысах наблюдалась повышенная толерантность к атропину и пониженная — к пилокарпину. В процессе дальнейшего развития толерантность животных меняется неоднозначно и может то понижаться, то повышаться (по В. М. Карасик — 74). Л. И. Танк (по 74) обнаруживает, что у новорожденных мышат LD_{50} может быть то в 10 раз меньше LD_{50} для взрослых мышей (в опытах с морфином), то в 10 раз больше (в опытах со стрихнином).

Далее в различных стадиях развития, LD_{50} для разных лекарств и ядов меняется по-разному — для одних повышается, для других — понижается.

У мышей толерантность молодых животных к испытанному большому числу цитостатиков и иммуннодепрессантов оказалась гораздо ниже, чем у взрослых (541). Индекс толерантности был выше для 6-меркаптопурина

$$I_T = \frac{\text{макс. толерантная доза (мг/кг) для взрослых животных}}{\text{макс. толерантная доза (мг/кг) для совсем молодых животных}},$$

аминоптерина, аметоптерина, дибромаминоптерина, циклофосфамида, бусульфана, хлорамбуцила, актиномицина С и SP-1, причем для дибромаминоптерина он превышал 15, а для SP-1 даже 50.

Подчеркнуто высокий индекс для SP-1 (подофилиновый препарат с антимитотическим действием) авторы считают возможным объяснить влиянием на связанные с делением клетки процессы у совсем молодых животных, находящихся в стадии высокой пролиферационной активности.

Обнаружено, что резерпин оказывает более сильное деплетирующее действие на депо норадреналина в мозгу у молодых крыс. Для выяснения причин этой обусловленной возрастом особенности действия резерпина изучают резорбцию, распределение и биотрансформацию меченого ^3H-резерпина у молодых (в возрасте 11 дней) и у взрослых крыс (585). Как после интраперитонеального, так и после подкожного введения 0,1 мг/кг веса ^3H-резерпина концентрация алкалоида в мозгу оказалась более высокой у молодых, чем у взрослых крыс во всех интервалах исследования (от 20 минут до 18 часов). Вместе с этим и концентрация ^3H-резерпина в кровяной плазме была выше у молодых крыс. На базе этих данных высказывается предположение, что более высокая деплетирующая депо норадреналина активность резерпина в молодом возрасте вызывается его замедленной биотрансформацией в этом возрасте (585).

В опытах на fundus желудка крысы было установлено, что реактивность использованных изолированных сегментов на серотонин возрастает параллельно с возрастом животных. Так, в первый день после рождения серотониновые эффекты совсем слабы, на 18-ый день — они уже хорошо выраженны, а на 29-ый день после рождения (т. е. у взрослых животных) серотонин уже вызывает сильные сокращения (751).

С возрастом β-адренергические рецепторы торакальной аорты крыс и кроликов реагируют все слабее на изопреналин; полоски, взятые у крыс в возрасте 90 дней и у 2-летних кроликов, вообще не релаксируют. При этом речь идет не о потере способности к релаксации ввиду изменений в эффекторной системе, т. к. нитрит натрия релаксирует аортные полоски независимо от возраста животных. Вместе с этим, β-адренергические рецепторы в трахее и желудке крысы показывают лишь незначительное снижение реактивности с возрастом (419).

При изучении возрастных изменений в активности аденилциклазы и фосфодиэстеразы (704) было обнаружено их снижение с возрастом. Это можно понять как проявление генерализованного процесса старения, который затрагивает мембрану клеток и приводит к понижению активности аденилциклазы или к уменьшению количества энзима. Тот факт, что затрагиваются активность и фосфодиэстеразы, приводит к выводу, что при старении наступают изменения и вне клеточной мембраны, которые могут оказать влияние на адренергическую медиацию.

M. N. Ghosh и *S. Parvathy* (438) сообщают, что ципрогептадин увеличивает вес взрослых крыс (не повышая потребления пищи и воды), но не увеличивает веса только-что отнятых у матерей животных.

Существенные изменения в биохимизме и функциях, наступающих в пожилом возрасте, детерминируют также значительные изменения в реагировании на лекарственные вещества.

Амфетамин и метилфенидат действуют на старых крыс менее возбуждающе, гексобарбитал — наркотически сильнее. У молодых животных прокаин затормаживает тепловую регуляцию сильнее, чем у старых (409).

В опытах на молодых и старых мышах, крысах, кроликах и кошках была обнаружена в 3—10 раз более высокая чувствительность к ацетилхолину у старых животных; повышенную чувствительность у старых животных обнаружили и к никотину, цитизину, адреналину, норадреналину, кардиазолу и пр. (246).

У взрослых крыс наблюдали увеличенную продолжительность гексобарбиталового сна (ввиду замедленного энзимного окисления барбитурата — 526).

Интересны опыты *В. В. Фролькиса* (246), в которых на молодых и старых крысах прослеживали влияние адреналина и норадреналина на сократительную способность и обмен макроэргическими соединениями фосфора в утомленной скелетной мышце (в продолжение нескольких десятков часов раздражение седалищного нерва с ритмом 3 имп/сек или плавание до полного утомления). Было установлено, что адреналин (в дозе 0,33 мг/кг веса, интраперитонеально) вызывает двухкратное увеличение сократимости у старых крыс; количество АТФ и креатинфосфата и их обмен под влиянием адреналина у молодых крыс остались без изменения, а у взрослых — резко повысились.

M. Ziem (803) исследовал действие разовых и хронических доз d-амфетамина на телесную температуру, экстрапирамидальную моторику и вес тела у молодых и старых крыс. Одновременно с этим была прослежена зависимость между наблюдаемыми эффектами и содержанием амфетамина в мозгу и печени, учитывая время, дозу и способ применения.

Резорбция в подкожной ткани, равно как и элиминирование у старых крыс, протекает медленнее, чем у молодых. Поэтому в двух возрастных группах максимальные концентрации в организме достигаются в различное время.

Использованные тесты выявили повышенную чувствительность старых животных к амфетамину. При меньшем содержании амфетамина в мозгу однотипно повторяющиеся вынужденные движения (стереотипии) появляются раньше и задерживаются продолжительнее у старых крыс. Кроме того, и повышение температуры у них было значительно сильнее. Если у молодых животных и при продолжительном приеме амфетамина прирост

веса был таким же, как и у контрольных, вес старых крыс при тех же условиях снижался. Этот эффект амфетамина у старых животных оценивается как следствие ограниченной при старении регуляторной способности вегетативных центров гипоталамуса.

Считается, что при старении организма реактивность к ряду фармакологических веществ, обладающих различным механизмом действия, повышается. Следует принимать во внимание и возможность повышения токсичности лекарств в пожилом возрасте ввиду замедленной экскреции (в результате ослабления функций почек).

У взрослых людей особенно легко проявляются неблагоприятные эффекты от взаимодействия дигиталисовых глюкозидов с диуретиками, обусловленные развивающейся гипокалиемией. Замедленный метаболизм дигоксина у взрослых может детерминировать потенцирование его токсических эффектов. По мнению *В. М. Дильмана* (44), развитие гиперхолестеринемии у взрослых детерминировано повышением активности центров гипоталамуса, причину которого можно искать в снижении тормозящего действия производимых во все меньших количествах с возрастом эстрогенов на гипоталамус. Это со своей стороны объясняет, почему именно при этом виде гиперхолестеринемии эстрогены оказывают выраженное регулирующее влияние.

В определенной связи с образованием половых гормонов можно поставить некоторые, детерминированные возрастом и полом, различия в эффектах некоторых лекарств. Крысы начинают выделять половые гормоны (эстрогены, тестостерон) приблизительно в возрасте двух месяцев. Как раз в это время наблюдаются половые различия в продолжительности сна, вызванного действием гексобарбитала. Так, после разовой дозы в 75 мг/кг интраперитонеально одномесячные крысы — самки и самцы — спят в течение приблизительно 40 минут, тогда как двухмесячные крысы-самцы при такой же дозе спять лишь около 15 минут, а самки — 55 минут. Это различие сохраняется в течение всего периода половой зрелости. В период, когда образование половых гормонов уменьшается (в двухлетнем возрасте), исчезает и детерминированное полом различие в силе гексобарбиталового действия (718) — рис. 57.

У очень старых опытных животных наблюдалось снижение реактивности к некоторым фармакологическим веществам. Следовательно, повышение реактивности организма к некоторым лекарственным средствам свойственно только для определенного возрастного периода.

Вопрос, связанный со старением изменения корковых нервных процессов,впервые был экспериментально изучен в лабораториях *И. И. Павлова* (в опытах на собаках). В ходе этих исследований было установлено, что при старении наличные условные рефлексы ослабевают и теряют свою устойчивость, а новые вырабатываются очень трудно.

Старые собаки не могут выдержать сложную систему раздражителей ввиду понижения возбудимости больших полушарий. Они в состоянии реагировать адекватно только на совсем упрощенные стереотипы.

Наряду с ослабеванием процесса возбуждения, при старении ослабевает и торможение в коре. По данным большинства исследователей, процесс торможения нарушается раньше и в большей степени, чем процесс возбуждения. Это проявляется прежде всего в растормаживании стойких дифференцировок на фоне все еще нормальных отношений между положи-

тельными условными рефлексами, в ослабевании концентрации процесса торможения. При старении особенно сильно ухудшается подвижность нервных процессов.

Поиски средств восстановления условнорефлекторной деятельности у старых собак показали, что бром может оказать известный благоприят-

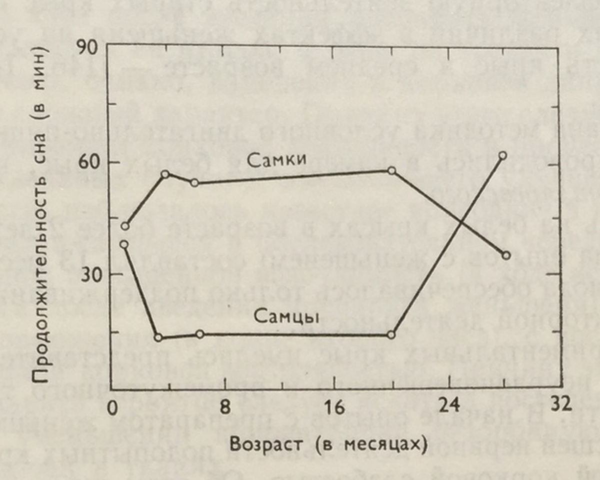


Рис. 57. Влияние возраста и пола на длительность действия гексобарбитала (*Streicher* и *Garbus*).

ный эффект. *М. А. Усиевич* (по Ширковой Г. И. — 255) посредством хронического бромирования старой собаки, часто впадающей в сонливое состояние, успел прекратить его гипнотическое состояние. Несмотря на пожилой возраст собаки (12 лет), при введении брома она хорошо справлялась с изменением стереотипа. Очевидно, бром, усиливающий процесс торможения, а путем положительной индукции — и процесс возбуждения, привел к общему улучшению деятельности коры.

Таким образом, на основании работ павловских лабораторий по изучению условных рефлексов у старых собак можно считать установленным, что при старении понижается реактивность коры больших полушарий, снижается подвижность нервных процессов и ухудшается функция коркового торможения.

Экспериментальное изучение старческих изменений в высшей нервной деятельности было проведено только на собаках. В 1954 г. *Г. И. Ширкова* (255) сообщает свои наблюдения над изменениями в высшей нервной деятельности при старении обезьян. На базе наблюдений за высшей нервной деятельностью на Macacus rhesus *Г. И. Ширкова* приходит к аналогичным выводам. Она устанавливает, что при старении условные рефлексы становятся неустойчивыми, положительные условные рефлексы не всегда проявляются, часто нарушаются дифференцировки. Особенно ослабевает процесс внутреннего торможения. Фазовые состояния становятся частым явлением. Усиление процессов торможения при помощи брома имеет кратковременный характер.

Учитывая некоторые преимущества методического характера, которые предлагает выработка условных рефлексов на крысах, а также значение проверки и на других животных видах обнаруженных школой *Павлова*

изменений в высшей нервной деятельности на собаках, мы поставили себе задачу изучить характер изменений в высшей нервной деятельности при старении белой лабораторной крысы. Одновременно мы начали исследование влияния тщательно изученных нами препаратов женьшеня (Panax Ginseng C. A. Mey) на условнорефлекторную деятельность старых крыс с целью обнаружения возможных различий в эффектах женьшеня на условнорефлекторную деятельность крыс в среднем возрасте — (146, 148, 149, 151, 154, 618, 619, 624).

Была использована методика условного двигательно-пищевого рефлекса. Эксперименты проводились в камере для белых крыс, изготовленной по схеме *Л. И. Котляревского*.

Опыты ставились на белых крысах в возрасте более 2 лет. Период наблюдения (до начала опытов с женьшенем) составлял 13 месяцев. В течение всего этого периода обеспечивалось только поддерживание выработанной условно-рефлекторной деятельности.

В группе экспериментальных крыс имелись представители уравновешенного, сильного неуравновешенного и промежуточного типов высшей нервной деятельности. В начале опытов с препаратом женьшеня основная характеристика высшей нервной деятельности подопытных крыс определялась их выраженной корковой слабостью. Об этом говорит ряд особенностей условно-рефлекторной деятельности этих крыс — „стариков". Латентный период и время пробежки при положительных условных раздражителях у некоторых экспериментальных крыс были удлинены. Наблюдались явления запредельного торможения. Кофеиновая проба почти закономерно вызывала удлинение латентного периода и времени пробежки, а у одной крысы привела даже к полному торможению условнорефлекторной деятельности. Все эти изменения в поведении опытных крыс, вероятнее всего, обусловливаются ослабеванием процессов возбуждения, снижением работоспособности клеток коры в качестве естественного результата старости.

Почти как общее правило наблюдалось растормаживание дифференцировки; в ряде случаев наступали фазовые состояния (преимущественно, парадоксальная фаза). С небольшим исключением положительная индукция не наступала, причем, за счет этого особенно четко проявлялось последовательное торможение. Попытка продолжить дифференцировку почти как правило оказывалась безуспешной. Эти особенности в поведении крыс указывают, прежде всего, на слабость процесса торможения и отсюда — на легкое растормаживание, плохую концентрацию и значительную иррадиацию процесса торможения, обусловливающих наступление фазовых состояний и длительного последействия.

Преимущественно у крыс, которых по данным протокольных материалов следовало отнести к сильному уравновешенному типу высшей нервной деятельности, старение обусловило сравнительно меньшее ослабевание корковых процессов, тогда как у крыс, принадлежащих к возбудимому типу, это ослабевание было ярко проявленным.

На изменение условнорефлекторной деятельности опытных крыс в процессе старения в разной степени оказывали влияние испытанные препараты женьшеня.

Во многих опытах наблюдалось стимулирующее влияние на оба основных процесса в коре, что проявлялось в общем улучшении корковой деятельности (укорачивалось время латентного периода и время пробежки при положительных условных раздражителях, укреплялись дифференцировки).

Это повышение тонуса больших полушарий (обычно лучше всего выраженное через 4 часа после введения препарата женьшеня) у некоторых крыс задерживалось и на второй, а даже на третий и на четвертый дни.

В ряде случаев, однако, изменения в корковой динамике носили значительно более сложный характер. Причину этого следует искать, преимущественно, в снижении корковой деятельности в процессе старения. Так, например, в отдельных случаях, вместо общего улучшения высшей нервной деятельности, наблюдалось известное колебание в изменениях тонуса клеток коры, выражающееся в последовательном чередовании кратковременной начальной повышенной возбудимости (в ходе исследования в конце первого часа после введения препарата женьшеня), с явлениями запредельного торможения (в конце второго часа), с последующей в конце снова улучшенной корковой деятельностью. Причину этого эффекта женьшеневого препарата вероятно следует искать в постепенном нарастании и последующем уменьшении концентраций резорбирующегося препарата женьшеня в крови и тканях.

Наряду со случаями одновременного усиления процессов возбуждения и торможения в ряде опытов наблюдалось усиление только процесса возбуждения без улучшения, а нередко и с ухудшением процесса торможения (улучшение положительных условных рефлексов, сопровождаемое растормаживанием дифференцировки). Этот факт следует истолковать как результат развивающейся при старении особенно подчеркнутой слабости процесса коркового торможения, в связи с чем этот процесс становится особенно легко уязвимым.

Однако хранительное торможение проявлялось не только явлениями запредельного торможения, приводящего иногда к развитию фазы полного торможения в поведении экспериментального животного. Наблюдались (у разных крыс различно проявленные) все элементы описанного *Л. И. Котляревским* (90) синдрома защитного торможения. Так, в отдельных опытах наблюдалось удлинение латентного периода и времени пробежки при положительных условных рефлексах; мы были свидетелями явлений сильно выраженной иррадиации процесса торможения (полное последовательное торможение положительных условных раздражителей при их использовании в стереотипе после дифференцировки). Проявлением развития защитного торможения было и возникающее в отдельных случаях нарушение силовых отношений в динамике коры, проявляющееся прежде всего в выполняющей защитную роль парадоксальной фазе.

Полная обратимость этих изменений в динамике корковых процессов логично требует оценивать их как проявление защитного торможения на фоне сильно ослабленной в процессе старения деятельности коры.

При этом, чем более ослабленной была деятельность коры в начале опытов с женьшенем, тем ярче проявлялись явления защитного торможения. Наоборот — введение препарата женьшеня животным со сравнительно хорошо выраженными процессами возбуждения и торможения вызывало прежде всего их усиление.

Высшая нервная деятельность старых крыс оказалась особенно уязвимой при многократном введении женьшеня. Несмотря на то, что женьшень вводили в 5 раз меньшей дозе, в этих условиях эксперимента он почти закономерно вызывал угнетение условнорефлекторной деятельности старых крыс.

Для того, чтобы выяснить действие женьшеня на высшую нервную деятельность людей в различном возрасте, мы провели исследования на 10 здоровых добровольцах и на 14 нервно- и психически больных, которых объединили в одну группу по наличию у всех них в период исследования более или менее выраженного астенического синдрома (172). Была использована речедвигательная методика *А. Г. Иванова-Смоленского* и ассоциативный эксперимент.

В этих опытах у более молодых добровольцев обнаружено, что под влиянием использованной дозы экстракта женьшеня (с обычным контролем с плацебо-препаратом) в большинстве случаев сила процесса возбуждения в коре увеличивалась (снижение латентного периода и нарастание величины условных рефлексов, объективно наблюдаемое ограничение генерализации процесса коркового возбуждения и ослабевание эффекта пассивного торможения). Одновременно с этих наблюдалось улучшение и различных видов активного торможения (затухающего, условного, дифференцировочного). Женьшень улучшал и подвижность корковых процессов. У большинства исследуемых наступало и облегчение элективной иррадиации процесса возбуждения ко второй сигнальной системе. С помощью ассоциативного эксперимента было обнаружено и отчетливое стимулирование второсигнальной деятельности (снижение латентного периода ответов, улучшение подвижности процесса возбуждения, уменьшение истощаемости процесса возбуждения).

У большинства исследованных более пожилых лиц после введения препарата женьшеня в той же дозе латентный период удлинялся и величина условной реакции уменьшалась. У одной части исследованных лиц этой группы генерализация процесса возбуждения слегка расширилась. У этой возрастной группы элективная иррадиация ко второй сигнальной системе не проявилась. Наряду с этим, однако, заслуживает отметить, что у одной части более пожилых женьшень улучшил подвижность процесса возбуждения в области второсигнальной деятельности и резко снизил его истощаемость.

В другой серии опытов было исследовано влияние женьшеня, а также резерпина и бромида натрия на высшую нервную деятельность по методике, использующей условный рефлекс убегания с помощью карабкания, т. е. по методике, использующей условные рефлексы с диаметрально противоположным биологическим значением по сравнению с биологическим значением, присущим условным рефлексам, которые были использованы в методике проведения вышеизложенных опытов с белыми крысами (129, 603, 632).

Эту серию опытов проводили на двух группах крыс — молодых (одномесячных) и взрослых (полуторогодовалых). В этом случае в опытах с женьшенем и в опытах с бромидом натрия не наблюдалось четко выраженных и надежных эффектов. Не были обнаружены, также, и несомненные различия в эффектах на группах молодых и взрослых крыс.

Отчетливыми, статистически достоверными были только различия в вызванных резерпином изменениях высшей нервной деятельности у молодых и старых крыс.

Под влиянием применяемой высокой дозы резерпина (1 мг/кг веса) у молодых крыс в известной степени была заторможена положительная оборонительная условнорефлекторная деятельность, без влияния на дифференцировочное торможение. У взрослых крыс резерпин постепенно привел не только к полному торможению положительных условных рефлексов, но и почти к абсолютному отсутствию любой, включая и безусловную, оборонительной реакции. Опытные животные впадали в полную арефлексию в состоянии бодрости с выраженным птозом и взъерошенной шерсткой.

Через месяц после проведения этой серии опытов (в этот период времени опытные животные не подвергались действию никаких условных раздражителей) начинали переделку условных рефлексов.

В условиях опыта по преобразованию условного раздражителя (звонок) в дифференцировачный сигнал у взрослых крыс это вообще не удалось достигнуть, тогда как у молодых крыс после начального значительного успеха в переделке в конце опытов снова наблюдали почти полное восстановление исходного состояния. У взрослых крыс в известной степени удалось добиться того, что сигнал зуммера стал условным раздражителем, сигнализирующим болевое раздражение, у молодых же крыс этого не получилось.

Р е з е р п и н облегчил преобразование положительного раздражителя в дифференцировочный как у молодых, так и у старых крыс, однако затруднил превращение дифференцировочного раздражителя в условный сигнал наступающего болевого раздражения, что у взрослых крыс сопровождалось и торможением безусловно-рефлекторной реакции. У молодых крыс безусловно-рефлекторная реакция не только не затормаживалась, но даже относительно усиливалась.

В этих опытах ж е н ь ш е н ь оказал благоприятное влияние на переделку условных раздражителей у молодых крыс. У взрослых крыс под действием исследуемой дозы женьшеня четких изменений не получилось (рис. 58).

Б р о м и д н а т р и я не оказал особого влияния на переделку дифференцировочного раздражителя у взрослых крыс, а в известной степени даже затруднил ее. У молодых крыс бромид натрия умеренно благоприятно повлиял на процесс преобразования значения сигнала зуммера в условный сигнал болевого раздражения.

Если попытаться интерпретировать изложенные экспериментальные данные, то прежде всего следует отметить значение использованной методики для полученных результатов. В первых опытах с использованием условнорефлекторной двигательной п и щ е в о й методики женьшень в дозе, вызывающей у молодых крыс одновременное стимулирование процессов возбуждения и торможения в коре, у старых крыс часто приводил к развитию явлений запредельного (охранительного) торможения. В следующих опытах, проводимых по условнорефлекторной двигательной о б о р о н и т е л ь н о й методике, такой дифференциации в эффектах у молодых и старых крыс не наблюдалось. Не было и четких данных об общетонизирующем действии женьшеня (в использованной дозе) на корковые процессы возбуждения и торможения. Принимая во внимание полученные резуль-

таты, мы могли бы считать, что условная двигательная оборонительная реакция менее чувствительна при испытании эффектов не только веществ с центральным угнетающим действием, как это обнаружено *K. Hecht* (474), но и центральных стимуляторов.

Особый интерес представляют опыты с резерпином. Как уже было отмечено, если у молодых крыс использованная высокая доза резерпина

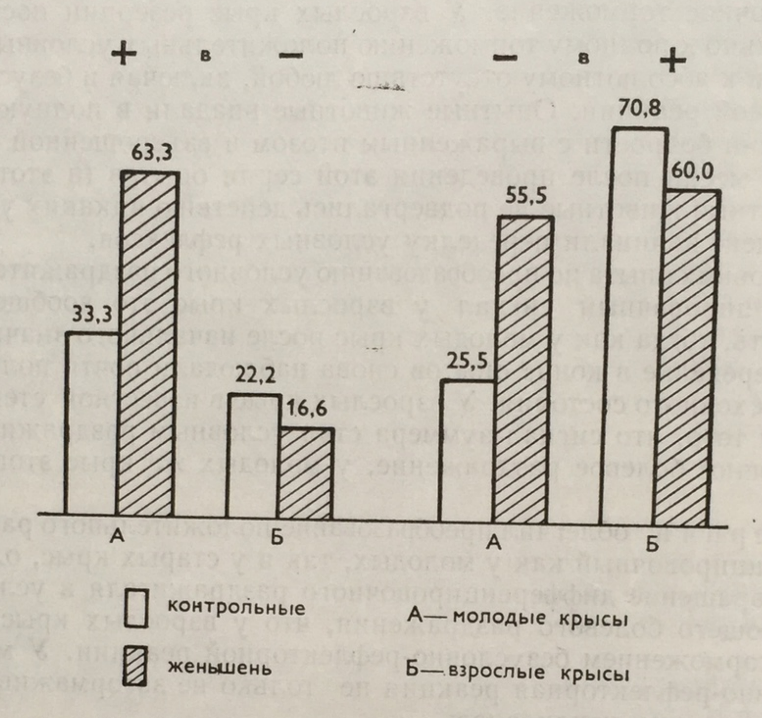


Рис. 58. Влияние женьшеня на переделку сигнального значения положительного и отрицательного условного раздражителя у молодых и взрослых крыс. Столбцами дан процент преобразования сигнального значения звонка (+) в дифференцировочный сигнал (—), соотв. зуммера (—) в положительный сигнал (+) после введения женьшеня в течение 5 дней или соотв. изотонического раствора (контроль).

вызывает известное торможение процесса коркового возбуждения, то у взрослых крыс такая же доза резерпина в ходе опыта в конце концов привела к полному исчезновению условной двигательной оборонительной реакции.

K. Hecht, используя условнорефлекторную двигательную методику создания рефлекса на пищу и малые дозы резерпина (0,1 мг/кг веса), обнаруживает, что у крыс в возрасте 4—6 месяцев резерпин угнетает условные реакции I и II порядка и улучшает дифференцировочное торможение, тогда как у крыс в возрасте 12—14 месяцев такая же доза резерпина не изменяет условнорефлекторную деятельность.

В другой работе, проведенной только на крысах в возрасте 5—6 месяцев, *Hecht и соавт.* (457) обнаруживают, что резерпин в применяемой малой дозе (0,1 мг/кг веса) слабее угнетает оборонительную реакцию, чем двигательно-пищевую.

Результаты, полученные в опытах с резерпином, позволяют допустить, что в процессе биоморфоза ряд обменных процессов в центральной нервной системе у взрослых животных имеют другой характер и динамику, меняют свое биологическое и физиологическое значение, что и обусловливает изменения в эффектах лекарственных веществ, в данном случае — эффекты резерпина.

В связи с наблюдаемыми в описанных опытах детерминированными возрастом особенностями в переделке сигнального значения условных раздражителей и в характере влияния на эту переделку изучаемых фармакологических веществ можно было бы высказать следующие соображения.

Трудную переделку сигнального значения сильного условного раздражителя — звонка — в дифференцировочный можно объяснить тем, что он сигнализирует о появлении угрожающей существованию организма ситуации. Кроме того, звонок, как сильный раздражитель, создает стойкий очаг возбуждения, который трудно можно переделать. Более легкую переделку дифференцировочного раздражителя у взрослых крыс можно было бы объяснить повышенными дифференцировочными возможностями нервной системы у взрослых животных. Факт, что бромид натрия, который усиливает процессы торможения,затрудняет рпеобразование дифференцировочного раздражителя, также можно объяснить тем, что процессы торможения значительно лучше выражены у взрослых животных: усиление и без того более стойких процессов торможения затрудняет их переделку. Учитывая это, при попытке объяснить причины полного торможения как условно-, так и безусловно-рефлекторной деятельности у взрослых крыс под действием резерпина, можно принять во внимание и хорошо развитые механизмы процессов торможения, которые дают возможность запредельному торможению быстро включаться.

У молодых крыс процессы торможения недостаточно развиты и поэтому легко нарушаются. А это затрудняет переделку условнорефлекторной деятельности. Недостаточное развитие процессов торможения и относительное преобладание процессов возбуждения у молодых крыс может объяснить действие резерпина у них, которое характеризуется улучшением дифференцировочного торможения без угнетения безусловнорефлекторной реакции животных. Благоприятный эффект бромида натрия при преобразовании сигнального значения дифференцировочного раздражителя у молодых крыс, может быть, также следует рассматривать как результат недостаточной зрелости дифференцировочного торможения у молодых крыс.

Женьшень как вещество, тонизирующее нервную систему и изменяющее реактивность (148, 153), в условиях проводимых нами опытов, выявил свой эффект при особенно завышенных требованиях к нервной системе молодых крыс при преобразовании условных рефлексов.

В качестве последнего примера наших исследований обусловленных возрастом различий в нейротропных эффектах некоторых фармаколоигческих веществ приведем и часть результатов некоторых опытов с с е р д е ч н о а к т и в н ы м и г л ю к о з и д а м и (632).

Исследования ряда, преимущественно советских, фармакологов показали, что различные сердечноактивные глюкозиды оказывают определенное влияние на высшие отделы центральной нервной системы.

Располагая этими данными, определенный теоретический и практический интерес представляло определить, в какой мере существуют возрастные различия во влиянии сердечноактивных глюкозидов на высшую нервную деятельность (632). С этой целью нами были поставлены опыты на взрослых (годовалых) и молодых (трехмесячных) белых крысах с кристаллическим ацетилдигитоксином (препарат Acylanid). Глюкозид вводили интраперитонеально в дозе 0,4 и 0,2 мг/кг веса. Использовали методику оборонительного условного рефлекса посредством карабкания.

В условиях еще недостаточно устойчивых положительных условных рефлексов ацетилдигитоксин в обеих использованных дозах ухудшал процесс возбуждения у взрослых крыс (через 1/2 часа после введения глюкозида наблюдалось снижение процента успешных оборонительных условных реакций с увеличением латентного периода, через 2 часа после инъецирования глюкозида регистрировалось замедление темпа укрепления оборонительного условного рефлекса как в отношение процента успешных оборонительных условных реакций, так и в отношение снижения их латентного периода). В условиях уже стойких оборонительных условных рефлексов у взрослых животных ацетилдигитоксин также угнетал оборонительную условнорефлекторную деятельность (торможение было особенно выраженным после более высокой дозы).

У молодых крыс ацетилдигитоксин в обеих использованных дозах усиливал процесс возбуждения коры. Это стимулирующее действие ацетилдигитоксина особенно четко проявлялось в период создания условных оборонительных рефлексов (повышенный темп вырабатывания условных рефлексов, снижение латентного периода) — рис. 59.

Приведенные до сих пор примеры из нашей лабораторной практики показывают как трудно подвести под общие закономерности все наблюдаемые различия в эффектах фармакологических веществ на высшие отделы центральной нервной системы в разных стадиях развития организма. Принимая во внимание факт, что сообщаемые здесь исследования имеют преимущественно феноменологический характер, мы ограничимся только высказанными уже соображениями о некоторых возможных механизмах, обусловливающих возрастные особенности в фармакологии высшей нервной деятельности.

Нами (198) были изучены детерминированные возрастом различия во взаимодействии основных медиаторов нервной передачи с их рецепторами в опытах на изолированных гладкомышечных органах и препаратах. Сопоставлялись эффект сокращения (с помощью единичных и кумулятивных кривых концентрация — эффект) и сродство изучаемых веществ к соответствующим рецепторам (посредством определения значений pD_2 и pA_2). Более существенные результаты следующие. В большинстве случаев эффект исследованных медиаторов, определяемый по величине вызванного сокращения, был статистически достоверно выше в использованных гладкомышечных органах, полученных от взрослых животных. Так полученные кумулятивные кривые максимального сокращения под действием возрастающей концентрации норадреналина на vas deferens одномесячных крыс показывают только 8,3%, а при действии адреналина — 10,9% от максимального сокращения vas deferens взрослых крыс. Отчетливо повышенные сокращения вызвал и гистамин на ileum, colon и на роге матки взрослых морских свинок. Ацетилхолин вызвал максимальное сокраще-

ние colon морской свинки в возрасте одного дня, что составляет 81,6% максимального сокращения colon одномесячной морской свинки и 53,8% максимального сокращения colon взрослой морской свинки (рис. 60). Под действием ацетилхолина colon взрослых самок морских свинок показал на 38,8% более высокое максимальное сокращение, чем максимальное со-

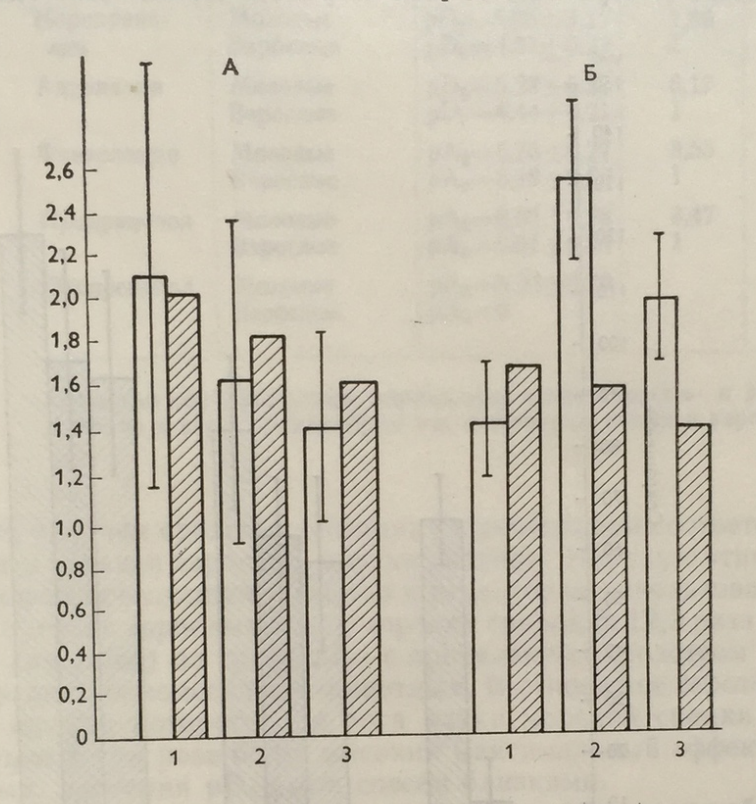


Рис. 59. Эффект ацетил-дигитоксина (0,4 мг/кг веса) на длительность латентного периода оборонительного условного рефлекса у молодых (А) и у взрослых (Б) крыс. Белыми столбцами дан латентный период положительных условных рефлексов (при р=0,05) у крыс, которым давали ацетил-дигитоксин. Заштрихованные столбцы дают латентный период положительных условных рефлексов у контрольных крыс (получающих изотонический раствор). 1 — до введения, 2 — через 40 мин после введения, 3 — через 2 часа после введения.

кращение colon одномесячной самки морской свинки. Хотя и при значительно менее слабо выраженных различиях, максимальное сокращение colon взрослых самцов морских свинок под действием ацетилхолина превышало сокращение colon одномесячных самцов морских свинок.

Статистически достоверно более сильное сокращение под действием ацетилхолина наблюдалось и на роге матки у взрослых (половозрелых) морских свинок — максимальное сокращение, вызванное ацетилхолином, рога матки одномесячных морских свинок составляло только 41,4% максимального сокращения рога матки взрослых морских свинок.

В три раза более высокий максимальный эффект (кумулятивные кривые) оказал и серотонин на рог матки взрослой морской свинки по срав-

нению с величиной максимального сокращения рога матки одномесячной морской свинки. Эффект серотонина на ileum от взрослых(половозрелых) самок морских свинок был на 30—35% больше эффекта, наблюдаемого на ileum одномесячных морских свинок. Серотониновый эффект на ileum одномесячных и взрослых самцов морских свинок был одного порядка.

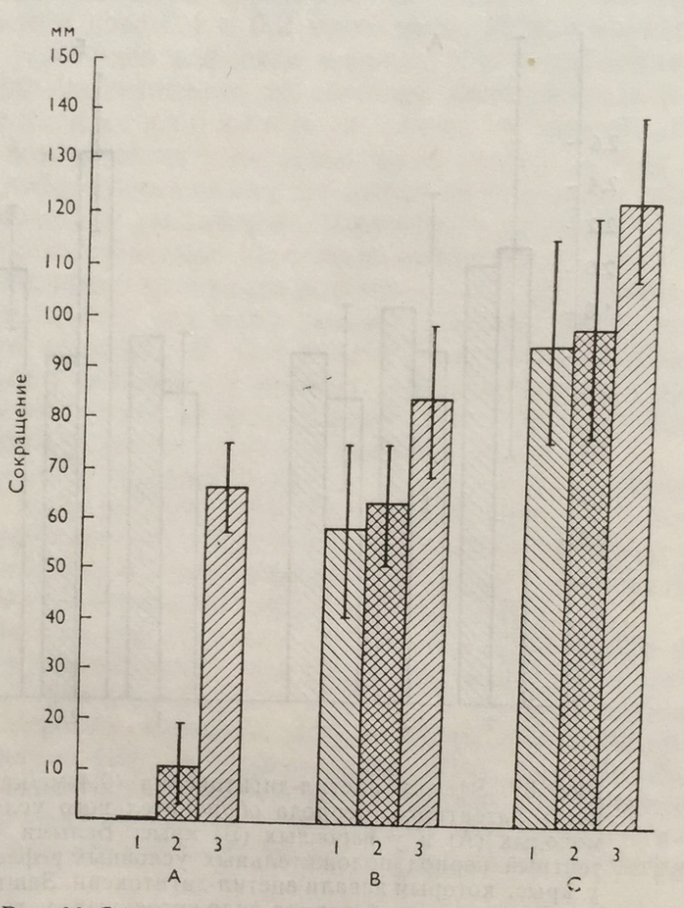


Рис. 60. Эффект ацетилхолина в концентрациях 1.10^{-12} (1), 1.10^{-8} (2) и $1 \cdot 10^{-4}$ (3) М на colon самки морской свинки в возрасте суток (А), одного месяца (В) и взрослой особи (С).

Наряду с такой намечающейся общей закономерностью возрастания реактивности гладкомышечных органов на адреналин, норадреналин, гистамин, ацетилхолин и серотонин с возрастом животного, производят впечатление нередко противоположные тенденции в сродстве исследуемых медиаторов к соответствующим рецепторам (определяемым по величине pD_2 и pA_2). Так, в опытах на vas deferens крыс сродство норадреналина к адренорецепторам vas deferens одномесячных крыс было в 1,86 раз, адреналина — в 6,17 раз, фентоламина — в 3,55 раз и пропранолола — в 3,47 раз выше родства этих агонистов и антагонистов к адренорецепторам vas deferens взрослых крыс (таблица 9). Сродство гистамина к рецепторам ileum (рис. 61) и colon одномесячных самцов морских свинок было выше, соотв. в 3,39 и в 1,66 раз и к рецепторам рога матки одномесячных морских

ТАБЛИЦА 9

Лекарство	Возраст	Сродство	Относительное сродство	Уровень статистической достоверности
Норадреналин	Молодые Взрослые	$pD_2=5{,}08\pm0.25$ $pD_2=4{,}81\pm0.22$	1,86 1	$p<0{,}01$
Адреналин	Молодые Взрослые	$pD_2=5{,}23\pm0.23$ $pD_2=4{,}44\pm0.21$	6,17 1	$p<0{,}001$
Фентоламин	Молодые Взрослые	$pA_2=6{,}73\pm0.27$ $pA_2=6{,}18\pm0.23$	3,55 1	$p<0{,}01$
Пропранолол	Молодые Взрослые	$pA_2=6{,}55\pm0.28$ $pA_2=6{,}01\pm0.24$	3,47 1	$p<0{,}001$
Окспренолол	Молодые Взрослые	$pA_2=6{,}24\pm0.29$ $pA_2<6$		

Сродство норадреналина, адреналина и некоторых α- и β-адреноблокаторов к адренорецепторам vas deferens молодых и взрослых крыс.

свинок в 1,95 раз, чем сродство гистамина к рецепторам соответствующих изолированных органов взрослых морских свинок. Наряду с этим, однако, гистамин показал повышенное сродство к рецепторам использованных изолированных органов взрослых самок морских свинок (в 12,3 раза для ileum и в 7,76 раз для colon) по сравнению с проявленным сродством к соответствующим органам одномесячных животных. В отношение серотонина, кумулятивные кривые которого для рога матки морской свинки показали приблизительно в три раза более высокий максимальный эффект у взрослых животных, значения pD_2 были совсем близкими.

Вышеизложенные данные в общих линиях соответствуют наблюдаемым нами тенденциям в зависимости между детерминированными полом различиями в эффектах (величина сокращения) и сродством исследованных медиаторных субстанций. Все это приводит к выводу, что свойства рецепторов, связанных с генерированием стимула, и свойства, детерминирующие их сродство к агонисту или антагонисту, обладают, в известном отношении, независимой динамикой развития в ходе онтогенеза. Это позволяет предполагать, что рассматриваемые рецепторы состоят из двух относительно самостоятельных частей — одна из них связывается с агонистом или антагонистом, а активирование другой приводит к возникновению стимула.

Наблюдаемая противоположность между сродством и величиной регистрированной реакции, может быть, является выражением определенной, биологически детерминированной взаимозависимости — в случаях незрелости (или малого числа) рецепторных элементов, ответственных за возникновение стимула или незрелости эффекторного аппарата, осуществлению данной реакции способствует повышенное сродство и наоборот.

Одновременно с этим нам представляется, что сочетание более низких значений сродства с более выраженными ответами реагирующего субстрата можно понять с позиций *„rate theory"* *W. D. M. Paton* (595, 598, 600).

Пониженное сродство сокращает обменное время взаимодействия между молекулами данного агониста с соответствующими ему рецепторами. Это способствует повышению темпа взаимодействий лекарственных молекул с рецепторами, что логически привело бы к повышению способности к стимулированию (т. е. „intrinsic activity" фармакологического вещества), а отсюда — и к повышению эффекта.

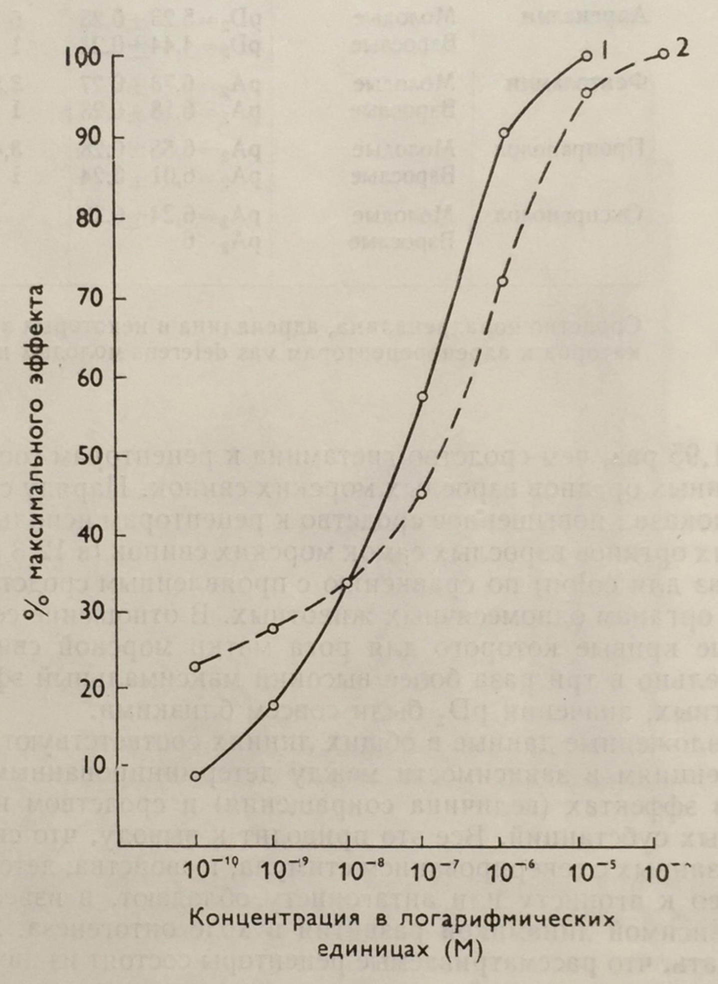


Рис. 61. Кривые „логарифм концентрации — эффект" для гистамина в концентрациях $1 \cdot 10^{-10}$—$1 \cdot 10^{-4}$ М; опыты на ileum одномесячных (1) и взрослых (2) самцах морских свинок. По оси абсцисс — концентрация (М) в логарифмических единицах, по оси ординат — процент максимального эффекта.

Делая эти самые общие выводы, необходимо внести ясность по следующему вопросу. В наблюдаемых явлениях возрастных изменений величины вызванных эффектов, очевидно, определенную роль играет величина возникающего в рецепторах стимула. Эта величина может зависеть как от общего числа генерирующих стимул рецепторных элементов, которое с возрастом, вероятно, увеличивается, так и от изменений в свойствах этих элементов. Но без сомнения, определенное, быть может, даже решающее

значение имеет и созревание с возрастом эффекторных элементов, в данном случае — гладкомышечных клеток.

Интерес представляют и некоторые другие наблюдаемые в ходе опытов особенности, детерминированные возрастом. Важным является обнаруженный факт, что в опытах на vas deferens одномесячных крыс в качестве компетитивных антагонистов норадреналина и адреналина действуют не

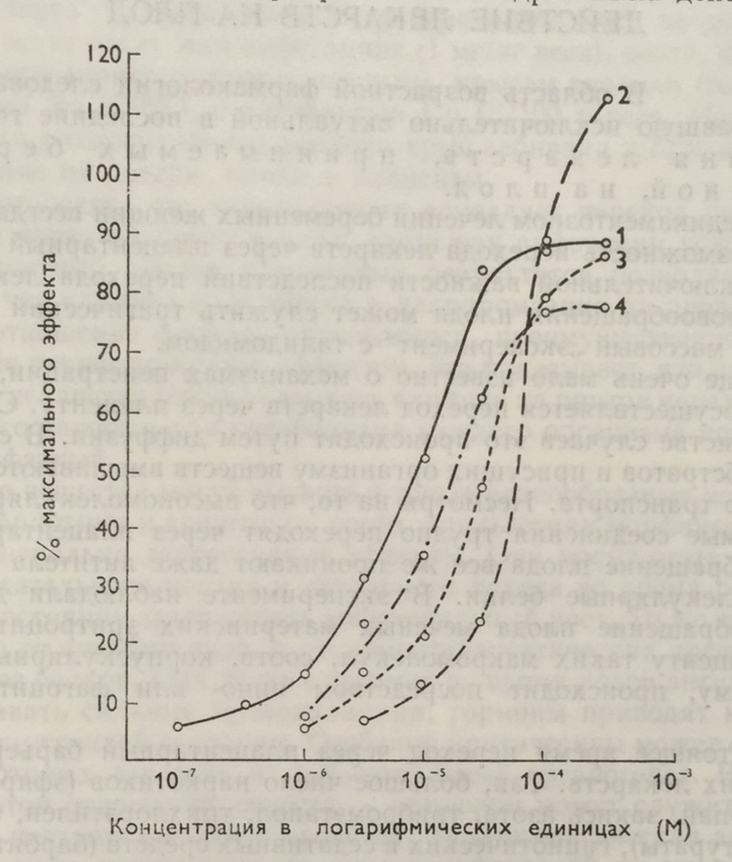


Рис. 62. Кривые „логарифм концентрации — эффект" для норадреналина (1) и норадреналина после фентоламина 1.10^{-6} *М* (2); после $1 \,.\, 10^{-6}$ *М* пропранолола (3); после $1 \,.\, 10^{-6}$ *М* окспренолола (4). Опыты проведены на vas deferens одномесячных крыс. По оси абсцисс — концентрация (*М*) в логарифмических единицах, по оси ординат — процент максимального эффекта.

только α-адреноблокаторы (фентоламин), но и β-адреноблокаторы (пропранолол и окспренолол) — рис. 62. Это дает основание предполагать возможность наличия общих элементов в α- и β-адренорецепторах vas deferens крыс в раннем возрасте. Возможно, строгая дифференцировка обоих видов адренорецепторов осуществляется лишь в процессе онтогенеза.

Интересно также и вызванное фентоламином увеличение максимального значения кумулятивных кривых, полученных при опытах с норадреналином и адреналином на vas deferens (при наличии компетитивно антагонистического эффекта — сдвиг кривых „логарифм концентрации —

эффект“ направо, рис. 62). Может быть, в условиях использованных более высоких концентраций агонистов обеспечивается возможность включения во взаимодействие и резервных рецепторов.

ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ НА ПЛОД

В область возрастной фармакологии следовало бы включить и ставшую исключительно актуальной в последние годы проблему действия лекарств, принимаемых беременной женщиной, на плод.

При медикаментозном лечении беременных женщин всегда следует учитывать возможность перехода лекарств через плацентарный барьер. Примером исключительной важности последствий перехода лекарств от матери в кровообращения плода может служить трагический непрограммированный массовый „эксперимент“ с талидомидом.

Все еще очень мало известно о механизмах пенетрации, посредством которых осуществляется переход лекарств через плаценту. Считается, что в большинстве случаев это происходит путем диффузии. В случаях некоторых субстратов и присущих организму веществ вмешиваются и процессы активного транспорта. Несмотря на то, что высокомолекулярные жиронерастворимые соединения трудно переходят через плацентарный барьер, в кровообращение плода все же проникают даже антитела матери, т. е. высокомолекулярные белки. В эксперименте наблюдали даже переход в кровообращение плода меченых материнских эритроцитов. Переход через плаценту таких макромолекул, соотв. корпускулярных элементов, повидимому, происходит посредством пино- или фагоцитарных механизмов.

В настоящее время переход через плацентарный барьер установлен для многих лекарств. Так, большое число наркотиков (эфир, хлороформ, циклопропан, закись азота, трибромэтанол, трихлорэтилен, барбитураты, тиобарбитураты), гипнотических и седативных средств (барбитураты, хлоралгидрат, талидомид, этанол и другие спирты, бромиды), анальгетиков (морфин, метадон), антипиретиков (салицилаты, фенацетин, хинин) обнаруживается в кровообращении плода. От матери в плод переходят и ганглиоблокаторы, антикоагулянты, никотин, оральные антидиабетические средства, тиоурацил и другие тиреостатики, йод, свинец, мышьяк, цитостатики (азотиприты, триэтиленмеламин, уретан, меркаптопурин, аминоптерин), гормоны (эстрогены, гестагены, андрогены, кортикостероиды, анаболические стероиды, инсулин), химиотерапевтические средства (сульфонамиды, ПАСК, пенициллин, стрептомицин, тетрациклин, хлорамфеникол, эритромицин и другие антибиотики).

Важно учитывать и другую возможность влияния медикаментозной терапии матери на плод. Нами (186) было прослежено влияние психотропных веществ хлорпромазина и амфетамина на проницаемость плацентарного барьера на ^{32}P (включенного в молекулу $Na_2H^{32}PO_4$). Известно, что наряду с рядом локальных и гуморальных факторов, в регуляции обмена веществ через плаценту важную роль играют и нервные влияния. Это дает основание допустить, что вещества, изменяющие функциональное

состояние нервной системы, могли бы вызвать также те или иные изменения в проницаемости плаценты.

Известно, также, что фосфаты переходят быстро через плацентарный барьер: при внутривенном введении ^{32}P матери радиоактивный изотоп обнаруживается в крови плода уже через 2 минуты.

Опыты проводились на беременных крысах в стадии хорошо оформленного плода. Через $^{1}/_{2}$ часа после интраперитонеального введения хлорпромазина (1 мг/кг веса) или амфетамина (1 мг/кг веса), соотв. физиологического раствора (контрольным животным), крысам вводили (тоже интраперитонеально) $Na_2H^{32}PO_4$ с активнстью I μ Ci/100 г веса. Через 4 часа после введения радиоактивного фосфора крыс забивали и брали материал на исследование от матери, плода и плаценты.

Было обнаружено, что хлорпромазин замедляет переход радиоактивного фосфора через плаценту в плод, тогда как амфетамин ускоряет этот переход. Целостный анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о том, что влияние амфетамина и хлорпромазина на проницаемость плаценты в отношение фосфора определяется, преимущественно, их центральным, а не периферическим, эффектом. Это показывает, что центрально действующие лекарства могут оказывать влияние на приток через плаценту к плоду такого важного для метаболизма каждого организма иона, каким является фосфатный.

Различные вещества могут вызвать в плоде разнообразные нарушения. Например, наркотики и гипнотики, соотв. анальгетики морфинового типа, вызывают центрально депрессивные эффекты. Они могут стать причиной паралича дыхательного центра и летального исхода во время родов. Цитостатики в состоянии задерживать эмбриональный рост. То же самое можно ожидать и от антибиотиков, и от химиотерапевтических средств, угнетающих синтез белков. При легких травмах во время родов антикоагулянты могут вызвать сильные кровоизлияния; гормоны приводят к нарушениям желез внутренней секреции. Особенно критическим может оказаться влияние некоторых лекарств на эмбриональный органогенез. В случаях активных в этом отношении веществ — примером может служить талидомид — могут наступить стойкие уродства. Тератогенетическая активность данного лекарства может быть органноспецифической и, таким образом будет нарушено развитие строго определенных органов. Частота уродств у новорожденных оценивается в 5—8%. Какая часть уродств вызвана действием лекарств, однако, на сегодняшний день все еще невозможно сказать (251, 696).

Следует подчеркнуть, что в период органогенеза эмбрион может быть серьезно поврежден в результате действия относительно безвредных для взрослого организма факторов. Экспериментальное введение беременным животным таких нормальных эндогенных агентов как кортизон или инсулин или прием больших количеств кофеина может стать причиной рождения детенышей с уродствами. У крыс чрезмерное потребление соли, исчерпывание калия, введение диуретиков в критические периоды беременности могут стать причиной развития гипертонии у новорожденных.

Известны, однако, и лекарства с подчеркнуто тератогенным действием. К ним относится большое число цитостатиков (аминоптерин, 6-меркаптопурин, азасерин, 5-фтордезоксиуридин, тиогуанин, 2,6-диаминопурин, азотиприты, ТЕМ, ТиоТЕФА, милеран и пр.), талидомид, колхицин. Те-

ратогенные влияния могут оказывать и такие лекарства, как хинин, пилокарпин, эзерин, никотин, салицилаты, сульфонамиды и антибиотики, стероидные гормоны, АСТН, инсулин, витамин А и пр. (по Елис Ю. и Е. Рашкова — 47). Число детей, рожденных с талидомидовыми уродствами, составляет приблизительно 10 000.

Активность тератогенных агентов зависит от развития плода. Наиболее чувствительный период для тератогенеза совпадает с фазой дифференциации органов. У зародыша человека период органогенеза начинается приблизительно на 20-ый день после оплодотворения и протекает интенсивно до конца третьего месяца. Однако процессы более тонкой морфологической и биохимической дифференциации продолжаются и в течение последующих трех месяцев; и даже недоношенные дети, рожденные на седьмом или восьмом месяце, в некоторых отношениях все еще развиты неполностью. Вот почему, несмотря на то, что после третьего месяца восприимчивость к тератогенным влияниям снижается, следует иметь ввиду, что даже неонатальный период не является иммунным к некоторым тератогенным влияниям. Например, разовое введение половых гормонов новорожденному грызуну вызывает изменения в функциях воспроизводства, которые сохраняются в течение всей жизни.

Необходимо иметь ввиду, что для определения тератогенных свойств данного химического соединения необходимо сделать правильный подбор экспериментальных животных. В настоящее время установлены расы и линии экспериментальных животных, которые проявляют особенно высокую чувствительность к тератогенным агентам. Однако, и при соответствующем подборе вида и штамма подопытного животного не редки случаи, когда тератогенный эффект наблюдается у одного вида животных, а у другого отсутствует. Амантадин (лекарство, применяемое как профилактическое средство против вируса гриппа A_2) вводили крысам чувствительного к тератогенным агентам штамма Virgin Holtzman и новозеландским белым кроликам (также очень чувствительным на тератогенные агенты) орально по 50 и 100 мг/кг, начиная с 5-го дня до оплодотворения и кончая 6-ым днем беременности (534). У крыс (но не и у кроликов) вскрытие, произведенное на 14-ый гестационный день, показало статистически достоверное уменьшение числа имплантаций и увеличение числа резорбций (при 100 мг/кг). В другой группе экспериментальных животных вскрытие производили непосредственно перед ожидаемыми родами. У крыс, которым давали по 50 и 100 мг амантадина на кг веса, снова наблюдалось увеличение числа резорбций, естественно сопровождаемых уменьшением числа плодов. В этих дозах амантадин вызывал и мальформации: эдем, плохую подвижность задних конечностей, отсутствие хвоста, остановку роста и брахигнатию. Исследование окрашенных ализарином скелетных препаратов плодов показало случаи отсутствия ребер и отсутствие поясничной и крестцовой части позвоночника (также в группах крыс, которые получали амантадин по 50 и 100 мг/кг веса). В отличие от крыс, у плодов кроликов уродства не наблюдались. Следовательно, амантадин оказывает эмбриотоксическое и тератогенное действие у крыс (но не и у кроликов). Тератогенная доза (50 мг/кг веса) почти в 12 раз превышает дозу, обычно применяемую человеком.

РОЛЬ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА В ФОРМИРОВАНИИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА (ВОПРОСЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ)

Если даже в колебаниях физиологических функций и биохимических процессов, которые все еще находятся в границах, принятых в качестве нормы, можно наблюдать отклонения в типическом действии лекарств, то патологические состояния в силу своей природы, как правило, тем более вносят существенные оттенки, а в ряде случаев — и глубокие количественные и качественные изменения в фармакологических действиях и эффектах. С другой стороны, большое число лекарств проявляет свой эффект только в условиях того или иного заболевания.

Еще в статье „Патолого-терапевтический опыт над желудочным отделением собаки", опубликованной в 1897 г., *И. П. Павлов* (134) со всей серьезностью ставит вопрос о необходимости изучения эффектов фармакологических агентов на животных с экспериментально вызванными заболеваниями.

„Как физиология, так и патология, а также и терапия занимаются изучением жизни, но только при различных условиях ее. Можно бы сказать так, что физиолог не имеет права утверждать, что он знает деятельность организма, если он наблюдает организм всегда только при нормальных, но не при терапевтических и патологических условиях. Поэтому весьма желательно, чтобы эти три науки — физиология, патология и терапия — шли рядом и чтобы наряду с экспериментальной физиологией и экспериментальной патологией существовала также и экспериментальная терапия. Мы подчеркиваем необходимость этого естественного союза и настаиваем на полном праве гражданства экспериментальной терапии . . . Чтобы удовлетворить всем требованиям, фармакология неизбежно должна систематически развиваться в сторону эксперимента, столько же при условиях болезни, как и на нормальных животных."

Позднее во введении к своей, вышедшей в 14 изданиях, книги „Основы фармакологии" *И. И. Кравков* (91) писал: „Вообще можно сказать, что идеалом фармакологического эксперимента является изучение действия лекарства на организм животных, у которых можно было бы вызвать целый симптомокомплекс той или другой болезни, наблюдаемый на человеке".

Механизмы, обусловливающие при болезненных состояниях и процессах количественное или качественное изменение реакций организма на химический раздражитель (лекарство), все еще весьма неясны. А это, в свою очередь, крайне затрудняет предсказывание ожидаемых изменений в эффекте. Несомненно, что при заболеваниях прежде всего нарушаются процессы нервной и гуморальной регуляции функций отдельных органов и систем, процессов обмена веществ и тканевой химизм (249, 252). Это уже может оказать значительное влияние на резорбцию лекарств, на их распределение в органах, на их инактивирование и выделение; эти изменения могут обусловить изменения в силе и продолжительности фармакологического действия.

Патологические изменения органов могут привести к повышению или понижению реактивности или даже к парадоксальным реакциям в отношение лекарств. Вот почему выяснение взаимозависимости между фармакологическим эффектом и патологическими изменениями в органах и в организме в целом должно стать основой для создания более рациональной фармакотерапии.

Здесь нужно иметь ввиду два подхода. С одной стороны исключительно важное теоретическое и практическое прикладное значение имеет выяснение вопроса о том, какие изменения в действиях и эффектах лекарств могут быть внесены со стороны патологических процессов и состояний организма. Это, по сути дела, является предметом того направления в экспериментальной фармакологии, которое можно назвать *патологической фармакологией* (26, 100, 124, 147, 150, 201). С другой стороны, перед экспериментальной фармакологией стоит не менее важная задача получить информацию о конкретных терапевтических возможностях того или иного лекарства на моделях заболеваний человека, экспериментально воспроизведенных на опытных животных. Это является предметом направления *экспериментальной терапии*. Задачей этого направления экспериментальной фармакологии является решение нескольких подгрупп вопросов (101, 147).

В одних случаях характер экспериментально-терапевтических задач может определяться природой *этиологических факторов*. Тогда решающее значение для модели заболевания, на которую должен будет ориентироваться экспериментатор, будет иметь скорее причинный фактор, чем локализация и даже, в известной степени, особенности самого процесса заболевания. Например, для выяснения эффективности данного химиотерапевтического средства, обычно нет необходимости в воспроизведении весьма разнообразных патологических картин, которые могут быть результатом преимущественной локализации определенного вирулентного микроорганизма на поверхности раны или на гландах, в мочеотделительных путях или в паренхиме легких.

В других случаях экспериментальная терапия оказала бы более эффективную помощь лечебной медицине путем обнаружения рациональных способов ликвидации определенного *основного патологического процесса* (100, 147).

Возможность нахождения средств лечения определенного основного патологического процесса, по существу, лечение патогенетического характера, обусловливается фактом, что каждому основному патологическому процессу присущи в общих линиях одинаковый механизм развития, оди-

наковые изменения в обмене веществ, однотипные изменения в структуре и функции тех или иных тканевых элементов или физиологических систем, сходные нарушения в регуляторных механизмах и пр.

Вот почему экспериментальная терапия имеет возможность, используя, например, сравнительно простые модели воспалительного процесса, аллергических реакций, дистрофического или неопластического процесса, обнаруживать факты, которые можно было бы использовать при определении плана лечения большого числа самых разнообразных форм, в основе которых лежит определенный основной патологический процесс.

Третья подгруппа вопросов связана уже с наиболее эффективным лечением конкретных нозологических единиц. Очевидные перспективы для широкого использования данных экспериментальной этиологической и экспериментальной неспецифической патогенетической терапии совсем не исчерпывают возможности более конкретного экспериментального подхода к лечению той или иной нозологической единицы. Не подлежит сомнению, что очень большое значение для окончательного оформления конкретного патологического процесса имеют такие факторы как, например, нарушение функций преимущественного данного органа или физиологической системы при соответствующем патологическом процессе. Одновременное наличие, причем в разном соотношении, двух или более основных патологических процессов, двух или более этиологических факторов, воздействие болезнетворных агентов на организм (соотв. на физиологическую систему, орган или ткань), находящихся в том или ином функциональном состоянии, обладающих той или иной „историей“ к моменту нарушения и пр., может играть весьма существенную роль. Кроме того, следует иметь ввиду, что возникающий в результате всего этого множества различных факторов конкретный патологический процесс никоим образом нельзя рассматривать как выражение простого суммарного действия всех этих факторов. По сути дела, здесь уже развивается качественно новое явление в патологии, которое характеризует конкретную нозологическую единицу. Отсюда проистекает необходимость использовать в эксперименталной терапии самым широким образом и модели конкретных нозологических единиц.

Ясно, что для разрешения этих нескольких групп вопросов экспериментальная терапия нуждается не просто в различных методах, а в методологически различных подходах. Решающее значение имеет умелый подбор подходящих моделей заболеваний, от которых зависит успех усилий для разрешения того или иного из вышеупомянутых вопросов. Несмотря на бесспорно общие черты воспалительного процесса, терапевтическое влияние на который можно изучить достаточно полно и на сравнительно простых моделях, конкретное экспериментальное решение вопроса о лечении энтерита, миокардита или раневого процесса, пневмонии или менингита требует не только методически, но и методологически нового подхода, который позволил бы учесть в эксперименте сложные и принципиально специфические требования для успешного лечения конкретной нозологической единицы.

В конце стоит отметить и вопрос о путях, по которым должна развиваться экспериментальная лекарственная профилактика. В этом случае имеется много общего с экспериментальной терапией. В методическом отношении основное различие выражается в том,

что применение испытуемых для профилактических целей фармакологических средств предшествует действию этиологических и патогенетических факторов, предшествует попытке экспериментального воспроизведения того или иного общего патологического процесса, того или иного специального заболевания.

Несмотря на существующую внутреннюю близость и связь между направлениями экспериментальной лекарственной профилактики и терапии, необходимо принимать во внимание и весьма существенную, чуть ли не принципиальную разницу. Дело в том, что при наличии патологического процесса действия и эффекты фармакологических агентов могут коренным образом менять свою природу. Вот почему в ряде случаев фармакологические вещества, характеризующиеся эффективным профилактическим действием, могут быть не в состоянии оказать благоприятное влияние на уже развившийся патологический процесс. Это относится даже к случаям, когда патологический процесс является результатом недостаточности того или иного фактора. Так, например, недостаток холина в пищевом режиме вызывает патологическое состояние, которое не всегда можно снять с помощью того же самого холина.

Короче говоря, так как любое фармакологическое действие является результатом взаимодействия между лекарством и организмом, ясно, какое существенное отражение на эффект фармакологических веществ дают патологические состояния организма, обусловливающие глубокие изменения в фармакокинетике и фармакодинамике.

Учитывая подчеркнутые выше соображения, экспериментальная фармакология, очевидно, могла бы обеспечить особенно важную и полезную информацию для создания истинно рациональной клинической фармакотерапии, изучая детерминированные патологическими процессами изменения в действии и эффектах лекарств (цель патологической фармакологии) и выясняя на воспроизведенных на экспериментальных животных моделях заболеваний человека терапевтическое (соотв. профилактическое) значение лекарств (цель экспериментальной терапии).

Конечно, и от экспериментально-терапевтических результатов, полученных на моделях присущих человеку заболеваний, нельзя ожидать полного покрытия с клинико-терапевтическими результатами. Это так, потому что модели дают лишь более или менее аналогичную, но не идентичную картину заболеваний человека. Как бы мы их ни усовершенствовали, модели не могут стать идентичными соответствующим заболеваниям у человека, хотя бы только потому, что болезнь человека—явление не только биологическое, но и социальное.

Несмотря на это, однако, как патологическая фармакология, так и экспериментальная терапия помогают нам понять специфику действия лекарств на больной организм, тем самым способствуя не только возможно наиболее рациональному использованию лекарств, но и нахождению подходов для управления эффектами фармакологических агентов. Таким образом, патологическая фармакология и экспериментальная терапия играют важную роль в развитии современной все более рациональной и более действенной клинической фармакотерапии.

В ходе дальнейшего изложения мы остановимся только на некоторых вопросах патологической фармакологии.

Вообще говоря, патологические процессы могут детерминировать изменения кинетики лекарств в организме, равно как и изменения в реакциях организма на лекарства. Другими словами, при патологических условиях можно наблюдать отклонения в фармакокинетике или в фармакодинамике, а очень часто — одновременно в фармакокинетике и в фармакодинамике.

Для иллюстрации влияния на фармакокинетику, приведем пример со значением pH. Если порошок карбоната калия ввести анацидному индивиду, то резорбция калия будет равна лишь одной пятой резорбции у индивида с нормальной кислотностью желудочного сока (по Levy, G. и S. Sherlock — 543). Или возьмем влияние pH на проницаемость капилляров в отношение лекарств. Капилляры не являются жесткими трубками с неизменными свойствами. Они непрерывно находятся под влиянием тканевого метаболизма и гормонов. При повышенном образовании молочной кислоты в тканях, что приводит к снижению pH, проницаемость капилляров увеличивается.

Особенно большое значение pH имеет для распределения в организме лекарств, представляющих слабые кислоты или щелочи. Например, уровень фенобарбитала (слабой кислоты) в плазме при понижении pH плазмы крови (например, при ингалляции CO_2) падает. Это можно объяснить фактом, что при этом условии бо́льшая часть общего количества фенобарбитала в крови переходит в неионизирующего кислотную форму. Таким образом, концентрация недиссоциированного, способного переходить через биологические мембраны фенобарбитала в плазме увеличивается и бо́льшая часть наркотика переходит через мембраны в клетки, где pH остается сравнительно устойчивой. Алкалоз плазмы имеет обратный эффект. Иначе говоря, изменение кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза приведет к углублению наркоза, а алкалоз сделал бы наркоз более поверхностным. Практическим выводом из сказанного является то, что при отравлении препаратами группы барбитуратов, посредством подщелачивания крови (например, путем инфузии бикарбоната натрия) ионизированная фракция барбитурата в крови увеличивается, а неионизированная фракция уменьшается. Таким образом устанавливается градиент концентрации для диффузибельной (неионизированной) формы лекарств, которое начинает передвигаться по направлению от мозга к плазме. Получается дезинтоксикация. Вообще для всех фармакологических веществ, которые ионизируют при pH около 7,4, алкалоз благоприятствует переходу слабо кислых соединений из центральной нервной системы в кровь и слабо щелочных — из крови в центральную нервную систему; ацидоз вызывает обратные явления (по Goldstein A. — 452).

Е. С. Розовской (223) обнаружено, что в кроликах, содержавшихся продолжительное время на щелочном режиме питания, салицилаты резорбируются быстрее, их уровень в крови достигает более высоких значений, но вместе с тем и значительно быстрее исчезают из крови, чем в кроликах с нормальным кислотно-щелочным равновесием. Подобные результаты при иной опытной постановке были получены *К. А. Шмелевым* (256).

Изучая в эксперименте особенности действия различных сердечноактивных глюкозидов при изменении pH перфузионного раствора, а также отражение pH раствора на скорость и степень отмывания глюкозидов из сердца, *А. Е. Веселова* (23) приходит к важному выводу, что с изменением кислотно-щелочного равновесия изменяется и проникание глюкозидов через мембраны клеток.

В условиях алкалоза глюкозиды быстрее останавливали сердечную деятельность, латентная фаза была укорочена и отмывание яда происходило легче. При алкалозе глюкозиды проникают гораздо легче через клеточные мембраны сердца.

В условиях ацидоза время, необходимое для остановки желудочков, удлинялось, увеличивалась и латентная фаза, а отмывание глюкозида затруднялось. Все это показывает, что проникание глюкозидов в клеточные элементы сердца при ацидозе замедляется.

Большое значение для степени резорбции при пероральном применении лекарств может иметь усиленная или пониженная моторика кишечного тракта. Это относится особенно к медленно растворимым лекарствам и к лекарствам, резорбция которых происходит преимущественно в определенных кишечных сегментах. Например, резорбция рибофлавина происходит посредством специализированной транспортной системы, локализированной в верхней части интестинального тракта. Таким образом при усиленной моторике кишок и особенно, если витамин применять в форме, не позволяющей быстрое растворение в интестинальном тракте, его резорбция резко снижается. Это следует всегда иметь ввиду, так как замедленная моторика кишок, как правило, увеличивает резорбцию лекарств и таким образом усиливает их эффект.

Большое значение для длительности (а и для силы) действия лекарств имеют нарушения функций почек. Как правило, в этих случаях наблюдается замедление выделения лекарства, что может привести к явлениям кумулятивной токсичности. Известна резко повышенная чувствительность к дигиталисовым глюкозидам при недостаточности почек. Этот факт легко объясним, если учесть, что элиминирование кардиотонических глюкозидов происходит главным образом через почки. При нормальных условиях 80% введенного внутривенно дигоксина выделяются с мочой и только 10% — с фекалиями. При анурии фекальная экскреция возрастает только на 30%. Период полужизни в плазме, вместо 33 часов в норме, возрастает более, чем в одну неделю (595). С другой стороны, следует иметь ввиду уровень калиемии и кальциемии, тоже связанных с функцией почек, которые оказывают сильное влияние на реактивность к дигиталисовым глюкозидам.

При недостаточности почек с низкой гломерульной фильтрацией терапевтические дозы диуретиков становятся токсическими (676). Так, содержащие ртуть диуретики, которые при нормально функционирующих почках элиминируются в 95% за 24 часа, при недостаточности почек выделяются в количестве 2,5% в течение 4 суток. Антиальдостероны теряют свои диуретические свойства при недостаточности почек. Так как прокаинамид выделяется, главным образом, с мочой, его продолжительное использование при недостаточности почек надо запретить. Иначе обстоит дело с солями хинидина, которые выделяются с мочой только в количестве от 5 до 10% (676).

Токсичность морфина, петидина, фенобарбитала, фенацетина, аспирина (по Quevauviller, A. — 657), а также и многих других нейротропных средств нарастает в условиях недостаточности почек. С практической точки зрения важно иметь в виду различное поведение больных почками к барбитуратам в зависимости от характерных для этой группы наркотических средств различий в метаболизме и экскреции. Учитывая это, реко-

мендуется использовать для больных почками в качестве наркотиков такие барбитураты, которые почти всецело метаболизируются в печени, как например — амобарбитал и пентобарбитал (676).

В случаях, когда по причине нарушений энзимных и вообще обменных процессов в организме наступают сдвиги в нормальной биотрасформации лекарств, тоже могут произойти количественные, а иногда и качественные изменения в фармакологических эффектах (764, 792). Особенно часто наблюдаются сдвиги в биотрансформации лекарств при заболеваниях печени.

При заболеваниях, протекающих с нарушением функций печени, при злокачественных заболеваниях, при тяжелых ожогах, а также и при длительном голодании, энзимная активность микросом человека сильно понижается (542). Это приводит к усилению фармакологических и токсических эффектов лекарств. В таких случаях полезным может быть назначение средств, вызывающих индукцию энзимов.

При щадящем режиме питания (фрукты, зелень, углеводы, лецитин) наркотические средства менее опасны, антипиретические средства и камфора — лучше толерируются (207).

Увеличение локальной анестетической активности прокаина у алкоголиков и больных туберкулезом объясняется снижением прокаинэстеразной активности сыворотки крови (658, 660).

Мы располагаем весьма скудной информацией о возможном влиянии неопластического роста на метаболизм лекарств. Известно, что гепатомные клетки почти не в состоянии метаболизировать лекарства посредством энзимов микросом (262, 360). Возможно, что неопластический рост изменяет микросомальные энзимы печени. В ходе недавних экспериментов (684) было обнаружено, что после введения пентобарбитала крысам с трансплантированной карциномо-саркомой Walker или карциномой Flexner — Jobling, длительность сна у этих крыс была больше, чем у здоровых крыс. Этот эффект наблюдался на 4-й день после трансплантации опухоли, когда еще не было заметного роста. Усиление эффекта пентобарбитала, по крайней мере, отчасти можно объяснить биохимически установленным снижением метаболизма барбитуратового гипнотического средства у раковых крыс. Другие исследования показывают, что у крыс с опухолью Walker гидроксилирование амфетамина также может быть уменьшено (685).

Другие факторы, оказывающие влияние на фармакокинетику лекарств, также могут дать отражение на интенсивность их эффектов. Например, в состояниях гипоальбуминемии (при туберкулезе, при алкоголизме) эффект многих лекарств (например, дигиталисовых глюкозидов) может оказаться повышенным. В этих условиях шансы на связывание лекарств с белками плазмы уменьшаются, что, естественно, приводит к усилению их эффектов.

Не менее важна роль патологических процессов в организме, как фактора, детерминирующего измененную реактивность клеток и тканей к лекарствам (часто в комбинации с влиянием и на фармакокинетику).

М. И. Николаев (124, 125) в течение многих лет вместе со своими сотрудниками занимался изучением изменений в реактивности к лекарствам, наступающих в кровеносных сосудах, сердце и циркуляторном аппарате

в целом при некоторых экспериментально вызванных заболеваниях, протекающих с ангиоспазмами (миокардиосклероз, холестериновый атеросклероз, гипертония). Полученные результаты этих работ привели автора к выводу о том, что при указанных патологических процессах наступает поражение и даже исключение регулирующей функции вегетативной нервной системы (насколько можно судить по реакциям на соответствующие фармакологические раздражители). Это выражается в усилении прессорных и депрессорных эффектов, а также и в сосудосуживающих и сосудорасширяющих реакциях с потерей в значительной степени специфического характера в действии различных фармакологических веществ.

Исходя из положения, что патологическое состояние миокарда не остается изолированным, а что одновременно с ним в процесс болезни более или менее вовлекаются и периферические сосуды, сотрудники *М. А. Николаева* в этих условиях изучают и изменения реактивности сосудов к некоторым фармакологическим средствам. Оказалось, что периферические сосуды уха кролика при экспериментальном миокардите реагируют на коразол и кордиамин со значительно более резким расширением, чем периферические сосуды здоровых животных. Это дает возможность объяснить, почему практически в клинике такие средства, как коразол и кордиамин, о которых в литературе нередко сообщается, что они суживают сосуды, могут выявить отчетливый сосудорасширяющий эффект.

В другой серии опытов испытывалось действие на сосуды некоторых фармакологических средств в условиях экспериментального холестеринового атероматоза. В ходе этих опытов *А. И. Мироненко* (113, 114) обнаружил, что нитрит натрия, также как и диуретин не оказывают отчетливого влияния на стойкое спастическое состояние периферических кровеносных сосудов, тогда как папаверин может расширять сосуды в продолжение часов.

В третьей группе опытов, проведенной в лабораториях *М. П. Николаева*, было испытано влияние некоторых фармакологических средств на давление крови у животных с экспериментальной почечной гипертонией. Давление крови измерялось аускультаторно в сонной артерии, выведенной наружу в кожный манжет.

В части опытов было испытано действие адреналина. Оказалось, что у животных с экспериментальной почечной гипертонией прессорный эффект адреналина значительно снижается *(В. Н. Ментова)*. Вместе с тем, однако, в условиях гипертонии этот прессорный эффект адреналина затухал постепенно и медленно.

В ходе проведенных *А. И. Черкесом* (248) и сотрудниками исследований по фармакологии сердечных глюкозидов было установлено, что эффекты глюкозидов варьируют в зависимости от степени гипоксии. В легкой форме (снижение содержания кислорода в артериальной крови на 10—12%) токсичность строфантина почти не меняется; с увеличением гипоксии чувствительность сердца к строфантину повышается. Для контрольных собак средняя летальная доза строфантина составляет 0,146 мг/кг, однако при выраженном кислородном голодании животных эта доза снижается до 0,057 мг/кг.

Высокая токсичность строфантина для животных в состоянии гипоксии проявляется и в характере изменения давления крови: снижение давления и остановка сердечной деятельности наступают при дозах, меньших, чем дозы у контрольных животных.

Наряду с повышением токсичности строфантина при гипоксии наблюдается и замедленная экскреция его из организма.

Таким образом устанавливается, что состояние кислородного голодания повышает чувствительность сердца к строфантину и замедляет его экскрецию, что в этом отношении приближает действие строфантина к действию дигитоксина. Несомненно, что в клинике следует учитывать эти обстоятельства при оценке эффектов строфантина в состоянии гипоксии.

Дальнейшие исследования показали, что и при некоторых других патологических состояниях наблюдаются изменения в эффектах сердечных глюкозидов, сходные с имеющими место при кислородном голодании. Так, при экспериментальном миокардите (опыты на крольчатах) чувствительность животных к строфантину и дигитоксину изменяется. Это выражается в повышении токсичности сердечных глюкозидов, в понижении скорости их элиминирования и в повышении их способности к кумуляции.

Такие изменения в реакции сердца в отношение строфантина наблюдались и при гиповитаминозе С (*М. Тверская* — 248), при котором наступают значительные изменения в обмене веществ организма, в функциях мезенхимы, в аппарате кровообращения и пр.

В ходе проведенных *М. Тверской* опытов обнаружено, что развитию гиповитаминоза С соответствует снижение содержания гликогена в мышце сердца; в наиболее выраженном состоянии авитаминоза содержание гликогена может составлять 100 мг% по сравнению с 612 мг% у контрольных животных. Именно это понижение содержания углеводов в миокарде может быть одним из факторов, обусловливающих повышенную чувствительность сердца к строфантину.

Если учесть, что биохимические изменения в миокарде являются не только причиной, но и следствием циркуляторной недостаточности, становится ясно, почему сердечноактивные глюкозиды у больных с недостаточностью сердца могут оказывать „парадоксальные эффекты" — улучшать проводимость или понижать возбудимость (27). В опытах на изолированном сердце было показано, что убаин дает максимальный положительный инотропный эффект при определенной концентрации ионов кальция в перфузионной жидкости (796). Высокие концентрации кальция, а также и низкие, и высокие концентрации натрия и калия снижают положительный инотропный эффект убаина (339). В условиях гипотермии терапевтические дозы кофеина становятся токсическими.

В условиях экспериментальных метаболических ацидоза и алкалоза на собаках было исследованно влияние различных коронарных диллятаторов (Carbochromen-Intensain, Dipyridamol-Persantin, Hexobendin-Ustimon, Iproveratril — Isoptin) на артериально-венозный кислородный градиент сердца in situ (795). Все четыре препарата показали четкую зависимость действия с pH. С понижением pH наблюдалось линейное усиление эффекта. Наоборот, параллельно с увеличением pH эффекты испытуемых веществ уменьшались, причем при pH порядка 7,8—7,9 препараты практически были неактивными.

Пропранолол нормализирует сниженную рабочую емкость, повышенный сердечный волумен и увеличенное орошение мышц при покое у больных с гиперкинетическим сердечным синдромом (вазорегуляторная астения), а у здоровых людей не оказывает влияния на рабочую емкость при субмаксимальной нагрузке и на орошение конечностей (314).

В. В. Закусов и сотр. (50, 51, 58, 59) обнаруживают, что влияние многих фармакологических веществ на передачу импульсов от блуждающих нервов к сердцу при миокардите имеет иной характер, чем влияние этих веществ при сердце в норме.

Исследуя влияние хлоралгидрата, мединала и новокаина на передачу нервного возбуждения на сердце при раздражении определенных отделов головного мозга и блуждающего нерва, *Закусов* обнаруживает, что эти препараты затрудняют или полностью препятствуют проведению нервных импульсов к сердцу. Одновременно с этим оказалось, что при экспериментальном миокардите эти вещества, а также и барбамил, спартеин и прозерин влияют на передачу нервного возбуждения на сердце меньше, чем в норме.

В ходе других опытов наблюдалось, что и сердечноактивные глюкозиды в норме затрудняют передачу импульсов от блуждающих нервов на сердце, тогда как при экспериментальном миокардите (вызванном посредством сочетанного действия адреналина и эуфиллина) их эффект был диаметрально противоположным — они облегчали передачу вагусовых импульсов.

Для выяснения механизма этого эффекта сердечноактивных глюкозидов, *В. В. Закусов, Е. А. Спалва* и *О. В. Ульянова* (59) поставили опыты, в которых исследовалось влияние глюкозидов на действие ацетилхолина на сердце в норме и при экспериментальном миокардите.

Опыты были поставлены на децеребрированных или наркотизированных уретаном кошках. Сокращения сердца регистрировали механографически и электрокардиографически. Сравнивали действие ацетилхолина в дозах 5—10 мкг/кг веса (которые сами по себе вызывают отчетливое замедление сердечной деятельности) до и после введения препарата глюкозида.

Оказалось, что стандартные экстракты дигиталиса, адониса, ландыша (по 0,05 кошачьих единиц/кг веса) и строфантин К (по 25—50 мкг/кг веса) в норме угнетают действие ацетилхолина на ритм сердечных сокращений, а в условиях экспериментального миокардита эти препараты в тех же дозах не только не ослабляют, но даже могут усилить действие ацетилхолина.

Следовательно, обнаруженное затруднение в передаче импульсов от блуждающих нервов на сердце под влиянием сердечных глюкозидов в нормальных условиях и облегчение этой передачи при миокардите каким-то образом связаны с их влиянием на ацетилхолиновую компоненту передачи нервного возбуждения.

Эффект серотонина на давление крови в большой мере зависит от исходного уровня. *I. H. Page* (604) показал, что у собаки с хронической гипертонией серотонин действует уже не прессорно, а, главным образом, гипотензивно. Наоборот, у крысы, у которой действие серотонина является преимущественно гипотензивным, в условиях предварительно пониженного давления крови серотонин действует уже прессорно. Это различие в эффектах в зависимости от исходного уровня давления крови дает основание предполагать определенную роль серотонина в поддерживании гомеостаза этой функции. Однако, как отмечает *J. Jacob* (490), никто не доказал какой-либо взаимной зависимости между освобождением серотонина и изменениями давления крови.

Гуанцидин в дозах от 8 до 15 мг/кг веса перорально вызывает гипотензию у собак с высоким давлением крови. Эта же доза у нормотензивных собак не вызывает никакого эффекта на давление крови (366).

Н. Б. Полякова (205) изучала действие различных сосудистых средств в условиях экспериментального холестеринового атеросклероза. Изолировались кроличьи уши по методике М. П. Николаева (ухо оставалось связанным с организмом через n. auricularis magnus). В течение всего эксперимента животного держали без наркоза. Холестериновый атеросклероз вызывали длительным ежедневным введением холестерина перорально в количестве 0,25 г/кг веса.

В этих опытах было установлено, что в условиях холестеринового атеросклероза реактивность кровеносных сосудов изолированного кроличьего уха к адреналину, хлориду бария и гистамину в 2—3 раза выше, чем у здоровых крольчат.

А. Е. Трошина (240) обнаружила, что адреналин (1×10^{-8}—1×10^{-6}) вызывает спазм сосудов головного мозга у кроликов с атеросклерозом, тогда как у здоровых животных те же концентрации адреналина вызывают расширение сосудов мозга. Было показано (69), что в начальных стадиях экспериментального атеросклероза реактивность сосудов повышена, бывая нередко и извращенной. С прогрессированием атеросклероза реактивность сосудов значительно уменьшается, что, по-видимому, следует отнести за счет тяжелых анатомических изменений сосудов.

На животных с экспериментальной гипертонией, вызванной путем двустороннего удаления прессорецепторного аппарата аорты и каротидных синусов, *А. М. Домбровская* и *М. И. Сластен* (45) наблюдали своеобразные изменения в эффектах адреналина и нитроглицерина. Так, до удаления прессорецепторного аппарата адреналин вызывал весьма быстро преходящее повышение давления крови, в отдельных случаях с последующим небольшим падением, тогда как после удаления прессорнорецепторного аппарата гипертензивный эффект наступал позднее и задерживался длительнее, хотя направленность реакции на адреналин оставалась неизменной. У некоторых крольчат с экспериментальной гипертонией наблюдалось и изменение типа реакций — введение адреналина вызывало начальное понижение давления крови, после чего наступало небольшое повышение.

Нитроглицерин у большинства крольчат с экспериментальной гипертонией вызывал более сильный и более продолжительный гипотензивный эффект. У одной части крольчат, однако, наблюдался вместо депрессорного, преимущественно прессорный тип действия.

В условиях экспериментальной рефлексогенной гипертонии (опыты на крольчатах) при продолжительном введении унитиола давление крови снижалось, тогда как БАЛ вызывал его дальнейшее повышение (126).

Экспериментальное изучение действия некоторых фармакологических агентов на опытных животных с экспериментальным атеросклерозом и с экспериментальной гипертонией дало возможность нам получить данные, указывающие с одной стороны на существенные изменения в фармакологических эффектах (232) и, с другой — на то, что определенная биологическая активность может выявиться только в условиях патологического состояния организма (140, 618, 630).

К первому вопросу относятся результаты, полученные нами при испытании действия фармакологических агентов, представителей разных групп адренергических веществ, на животных с экспериментальным атеросклерозом (232).

Опыты проводились на крольчатах с экспериментальным атеросклерозом, вызванным по методу *Н. Н. Аничкова* путем ежедневного введения перорально масляной взвеси холестерола (0,25 г/кг веса) в течение 4 месяцев.

В конце опыта на одной части животных в остром опыте (под уретановым наркозом) прослеживали изменения артериального давления под влиянием α-β-адреностимулятора-адреналина (1 и 10 мкг/кг веса), α-адреностимулятора-норадреналина (1 и 10 мкг/кг веса), β-адреностимулятора-изопропилнорадреналина (10 мкг/кг веса), β-адреноблокатора-пропранолола (2 мг/кг веса) и α-адреноблокатора гидергина (0,3 мг/кг веса).

На изолированных кишечных сегментах исследовали влияние 3 различных концентраций адреналина, норадреналина и изопропилнорадреналина (1.10^{-9}, 1.10^{-8} и 1.10^{-7}).

На изолированных спиралеобразных полосках aorta descendens по методу *Furchgott* было исследовано сократительное действие различных концентраций норадреналина (1.10^{-9}—1.10^{-5}).

Биохимические показатели липидного обмена непосредственно перед забиванием животных указывали на высокую степень атеросклероза: холестерол — 1976 мг%, общие липиды — 2907 мг%, β-липопротеины — 339 Е, лецитин — 612 мг% и холестерол в β-липопротеинах — 1789 мг%. Макроскопическое исследование аорт выявило множество сливающихся вздутых пятен и блях, охватывающих почти всю их поверхность. Печень показала тяжелую жировую дистрофию.

Гистологически было выявлено сильное утолщение интимы с обильным экстра- и интрацеллюлярным отложением мелкодисперсных или крупнокапельных липидных веществ. В центре областей с самым большим накоплением липидов наблюдались некротические изменения с макрофагами на периферии. Отложение липидов сопровождалось разрастанием аргирофильных и нежных коллагенных, в местах и эластических волокон.

Было установлено снижение количества растворимых белков и содержания SH-групп и увеличение содержания дисульфидных (S-S-) групп.

Содержание щелочной фосфатазы в аорте, печени и миокарде животных с атеросклерозом было значительно ниже, а количество кислой фосфатазы в этих органах было более высоким.

Гистохимическое исследование моноаминоксидазы показало низкую и неравномерно выраженную активность энзима в сосудах и в миокарде, измененных под действием атеросклероза.

На фоне ярко выраженного атеросклероза исследованные адренергические вещества показали ряд особенностей в прослеживаемых эффектах.

У кроликов с атеросклерозом адреналин и норадреналин дали более сильные прессорные эффекты, а изопропилнорадреналин — более сильный гипотензивный эффект. Разница била особенно отчетлива при повышенных дозах. Как β-адреноблокатор пропранолол, так и α-адреноблокатор гидергин вызвали увеличенное по силе и продолжительности снижение давления крови у кроликов с атеросклерозом.

В результате действия β-адреноблокатора-пропранолола отчетливо снижались прессорные эффекты адреналина и норадреналина у контрольных кроликов, тогда как у кроликов с атеросклерозом они почти не изменялись и таким образом разница становилась еще более отчетливой.

В результате действия α-адреноблокатора гидергина сильно ослабевали прессорные эффекты адреналина и норадреналина у кроликов с атеросклерозом, а у контрольных животных — гораздо меньше (рис. 63).

Исследованные концентрации норадреналина показали более сильный эффект на отрезках аорты от кроликов с атеросклерозом. Концентрация

1.10^{-6} г/мл вызывала в среднем повышение тонуса аортных сегментов от контрольных кроликов на 7,3 мм, а аортных сегментов от кроликов с атеросклерозом — на 25,7 мм. Норадреналин, адреналин и изопропилнорадреналин, каждый в 3 концентрациях, оказали более сильный расслабляющий эффект на кишечные сегменты кроликов с атеросклерозом.

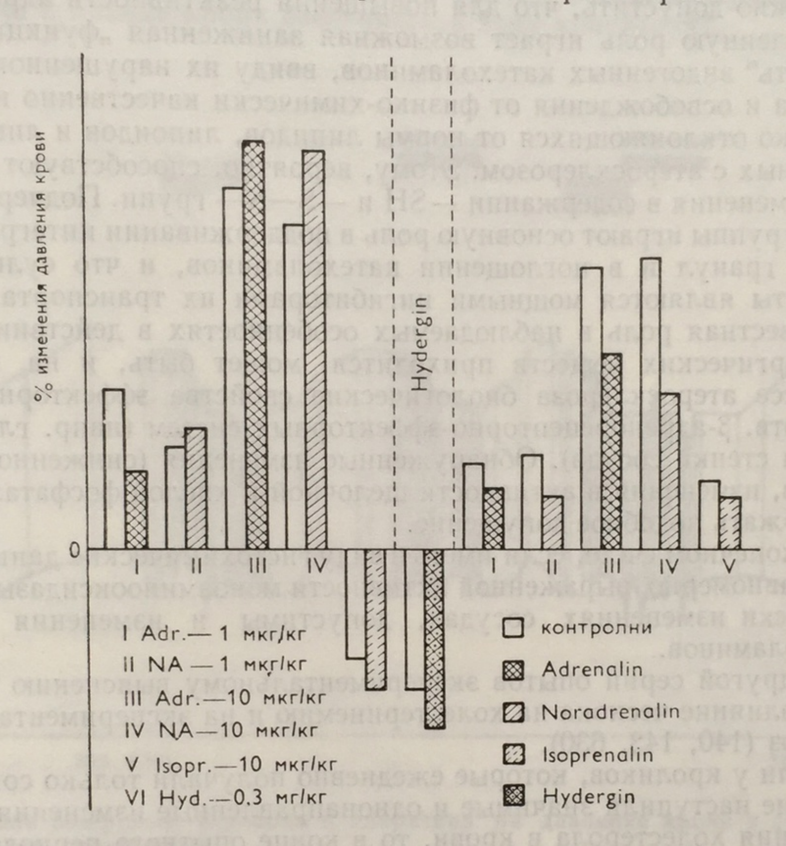


Рис. 63. Изменение давления крови контрольных кроликов и кроликов с атеросклерозом под влиянием адреналина (1 и 10 мкг/кг веса), норадреналина (1 и 10 мкг/кг веса) и изопреналина (10 мкг/кг веса) до и после α-адренергической блокады с гидергином (0,3 мг/кг). Столбцы над осью абсцисс показывают повышение давления крови в процентах, под осью абсцисс — понижение давления крови.

Вышеизложенные результаты, показывающие усиление эффектов адренергических веществ при экспериментальном атеросклерозе, можно объяснить, как нам представляется, детерминированной атеросклерозом повышенной реактивностью как α-, так и β-адренорецепторов. Эта повышенная реактивность относится как к α- и β-адреностимуляторам, так и к α- и β-адреноблокаторам. Несмотря на более сильное блокирующее действие пропранолола на β-адренорецепторы сердца у кроликов с атеросклерозом (обусловливающее более выраженный гипотенсивный эффект), повышенная реактивность α-адренорецепторов сосудов детерминирует более отчетливый прессорный эффект адреналина и норадреналина после пропранолола. С другой стороны, более сильное, блокирующее α-адренорецепторы, действие гидергина у кроликов с атеросклерозом является, вероятно, причи-

ной наблюдаемого повышенного снижения прессорных эффектов адреналина и норадреналина у этих кроликов.

Можно учесть следующие соображения при попытке объяснить механизмы, определяющие повышенную реактивность адренореактивных структур при экспериментальном атеросклерозе.

Можно допустить, что для повышения реактивности адренорецепторов определенную роль играет возможная заниженная „функциональная активность" эндогенных катехоламинов, ввиду их нарушенного транспорта, захвата и освобождения от физико-химически качественно и количественно резко отклоняющихся от нормы липидов, липоидов и липопротеинов у животных с атеросклерозом. Этому, вероятно, способствуют и обнаруженные изменения в содержании —SH и —S—S— групп. Подчеркивается, что —SH-группы играют основную роль в поддерживании интегральности мембраны гранул и в поглощении катехоламинов, и что сульфгидрильные реагенты являются мощными ингибиторами их транспорта.

Известная роль в наблюдаемых особенностях в действии испытанных адренергических веществ приходится, может быть, и на измененные в процессе атеросклероза биологические свойства эффекторных структур α-, соотв. β-адренорецепторно-эффекторных систем (напр. гладкая мускулатура стенки сосуда). Обнаруженные изменения (сниженное содержание белков, изменения в активности щелочной и кислой фосфатаз и пр.) могут поддержать подобное допущение.

В конечном счете, если иметь в виду гистохимические данные о скудной и неравномерно выраженной активности моноаминооксидазы в атеросклеротически изменениях сосудах, допустимы и изменения метаболизма катехоламинов.

В другой серии опытов экспериментальному выяснению было подвержено влияние чеснока на холестеринемию и на экспериментальный атеросклероз (140, 143, 630).

Если у кроликов, которые ежедневно получали только сок чеснока (по 1 мл) не наступили значимые и однонаправленные изменения в уровне содержания холестерола в крови, то в конце опытного периода (продолжительность эксперимента 2—2 $^1/_2$ месяца) в обеих группах кроликов, получавших холестерол (по 0,25 г/кг веса) без чеснока, средние значения холестерола в крови составляли соответственно 851,3 и 1020 мг%. Средние значения холестерола в крови в двух группах кроликов, которые получали параллельно с холестеролом ежедневно и по 1 мл сока чеснока, составляли соответственно 554,6 и 560,9 мг%.

Очевидно, чеснок, который у кроликов с нормальным содержанием холестерола в крови проявил себя как неактивное вещество, в условиях патологически повышенного уровня холестерола оказал определенное регулирующее влияние. Следует полагать, что это регулирующее влияние чеснока на уровень холестерола в крови играет определенную роль в обнаруженном в этих опытах умеренном защитном действии чеснока в отношение развития холестеролового атеросклероза. У кроликов, получавших вместе с холестеролом и чеснок, макроскопические и микроскопические атеросклеротические изменения стенки аорты были более слабо выражены.

Можно допустить, что в регулирующей функции чеснока — растения, исключительно богатого на активные серные соединения — на обмен хо-

лестерола известную роль играет присущее ему стимулирующее влияние на пексическую функцию ретикулоэндотелия (140). Это действие было обнаружено в экспериментах на кроликах по методу *Adler-Reinmann* (по 73) в модификации *Р. Е. Кавецкого* (73) определения конгорот-индекса (колориметрическое определение в данные интервалы времени изменений в концентрации в плазме крови введенного в вену красителя).

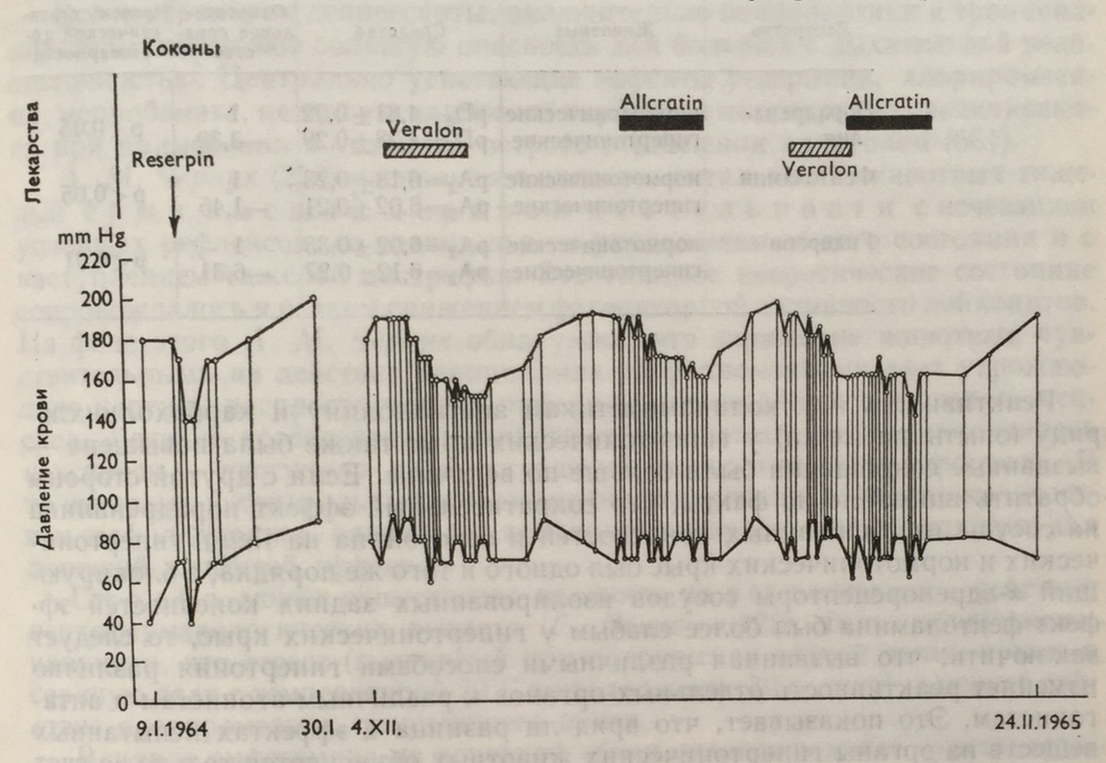


Рис. 64. Действие резерпина, вералона и алкратина на давление крови у собаки с экспериментальной гипертонией.

Исследованные нами нативные и подверженные некоторым технологическим обработкам препараты чеснока показали несильно выраженные и обычно кратковременные гипотензивные эффекты. В опытах на собаках с вызванной по методу *Г. Настева* и *Ст. Попова* экспериментальной гипертонией (путем двухэтапной оперативной перевязки трех из четырех магистральных мозговых артерий — 120) препарат чеснока Allcratin (содержащий высушенные по специальной, разработанной нами методике луковицы чеснока, экстракт цветов и листьев боярышника и рутина) показал надежно воспроизводимый гипотензивный эффект с значительной длительностью (592) — рис. 64.

В экспериментах на изолированных гладкомышечных органах нами были получены данные, указывающие на роль патологического состояния организма как на фактор, оказывающий существенное влияние на эффекты фармакологических веществ (198). В условиях экспериментальной гипертонии крысы (по методике Goldblatt и ДОСА-гипертония) реактивность vas deferens к норадреналину была повышенной (на 27,2% выше максимального сокращения при кумулятивных кривых). Сродство норад-

реналина (pD_2) и гидергина (pA_2) к рецепторам vas deferens от гипертонических крыс было ниже (соответственно в 3,39 и 6,31 раза), чем сродство к рецепторам vas deferens нормотонических крыс (табл. 10).

ТАБЛИЦА 10

Лекарство	Животные	Средство	Относительное сродство	Уровень статистической достоверности
Норадреналин	нормотонические гипертонические	$pD_2=4,81\pm0,22$ $pD_2=4,28\pm0,29$	1 —3,39	$p<0,05$
Фентоламин	нормотонические гипертонические	$pA_2=6,18\pm0,23$ $pA_2=6,02\pm0,21$	1 —1,45	$p<0,05$
Гидергин	нормотонические гипертонические	$pA_2=6,92\pm0,35$ $pA_2=6,12\pm0,27$	1 —6,31	$p<0,01$

Реактивность и к холиномиметикам ацетилхолину и карбахолинхлориду (опыты на ileum) у гипертонических крыс также была повышена — вызванные сокращения были больше по величине. Если с другой стороны обратить внимание на факты, что сократительный эффект норадреналина на сосуды изолированных конечностей и серотонина на ileum гипертонических и нормотонических крыс был одного и того же порядка, а блокирующий α-адренорецепторы сосудов изолированных задних конечностей эффект фентоламина был более слабым у гипертонических крыс, то следует заключить, что вызванная различными способами гипертония различно изменяет реактивность отдельных органов к различным агонистам и антагонистам. Это показывает, что вряд ли разница в эффектах испытанных веществ на органы гипертонических животных объясняется только за счет возможно вызванных патологическим состоянием изменений в свойствах эффектора (гладкомышечные клетки). Вероятнее всего, причина имеет комплексный характер — изменения в свойствах, как эффекторных, так и рецепторных элементов.

Можно привести множество примеров существенных изменений в фармакодинамике нейротропных лекарств при тех или иных патологических состояниях (152, 237).

Установлено, что как тиреоидэктомия, так и гипофункция щитовидной железы, вызванная посредством антитиреоидных препаратов, снижают эффект анальгетиков группы морфина (721). Причину этого ищут, с одной стороны, в снятии ингибирующего действия тиротоксина на энзимы микросом печени, которые N-деметилируют морфин, и — с другой — в отпадании потенцирующего действия тироксина в отношение катехоламинов (а, как известно, катехоламинам уделяют определенную роль в механизме морфиновой анальгезии) — (657). Учитывая, что тироксин ингибирует микросомальные энзимы печени , которые участвуют в биотрансформировании гексобарбитала, становится ясным, почему наркотическое действие гексобарбитала сильнее проявляется у гипертиреоидных крыс (по A. Quevauviller — 657).

Адреналин смягчает бронхиальные спазмы при астме, в то время, как на незатронутые спатическим процессом бронхи он не оказывает почти никакого влияния. В зависимости от функционального состояния нервного аппарата кишок, воздействие атропина на моторику кишок может иметь двоякий характер: он усиливает кишечную перистальтику в случае атонии кишок и успокаивает ее при спазмах.

Все центральные депрессанты, включительно нейролептики и транквилизаторы, скрывают большую опасность для больных с дыхательной недостаточностью. Центрально угнетающие эффекты резерпина, хлорпромазина, мепробамата, метилпентилинового карбамата многократно увеличиваются при применении в условиях острого отравления алкоголем (661).

А. М. Чернух (250) воспроизвел экспериментально на животных тяжелый срыв высшей нервной деятельности с исчезанием условных рефлексов, со значительным ухудшением общего состояния и с наступлением тяжелой дистрофии. Это тяжелое невротическое состояние сопровождалось и резким снижением фагоцитарной активности лейкоцитов. На фоне этого *А. М. Чернух* обнаружил, что заражение животных чувствительными на действие пенициллина стафиллококками дает угрожающую картину распространенной инфекции, переходящей в состояние сепсиса. Лечение исследованных животных экмоновоциллином закончилось неуспехом — наступило даже ухудшение патологического процесса. В то же время у контрольных животных (инфицированных тем же количеством стафиллококков, однако, без вызванного невроза) экмоновоциллин дал хороший лечебный эффект.

Стресс может существенно повлиять на ряд элементов в действии психофармакологических веществ (*Г. Нешев* — 122). Было обнаружено, например, что стресс (вызванный при погружении задней лапки крысы в горячую воду с температурой 70°C в продолжение 30 секунд) изменяет действие хлорпромазина, угнетающего обмен.

Влияние амфетамина на основной обмен оказалось менее чувствительным на воздействие стресса.

В других опытах фактор стресса (электрический ток) влияя на высшую нервную деятельность собак, ослабил вызванный действием хлорпромазина процесс торможения в коре головного мозга животных, усиливая процесс возбуждения. У собак с подчеркнутой медлительностью нервных процессов, однако, это усиление возбуждения в большинстве случаев приводило к переходу возбуждения в запредельное торможение.

Было прослежено и отражение сресса на влияние хлорпромазина и амфетамина на поглощение ^{131}I щитовидной железой. В состоянии стресса эффект хлорпромазина на щитовидную железу был усилен, тогда как для амфетамина наблюдалось в известной степени антагонистическое влияние стресса.

Полученные результаты показывают, что вызванные под действием стресса изменения в реактивности организма могут детерминировать условия, при которых эффекты данного фармакологического вещества проявляются в направлении, различном от ожидаемого.

Конкретное выяснение детерминированных лучевой болезнью изменений в эффектах фармакологических агентов имеет большое практическое значение. С другой стороны, исследования в этой области могут сыграть существенную роль в выяснении большой общебиологической и

патофизиологической проблемы о характере изменений в реактивности организма, наступающих под влиянием ионизирующих излучений.

Одновременно с этим следует подчеркнуть, что литературные сведения по этим вопросам все еще весьма неполные, а нередко и противоречивые (37, 42, 104, 109, 119, 204, 210, 373).

На 50 собаках, из которых 26 получили сублетальную дозу рентгеновских лучей*, были изучены изменения некоторых эффектов адреналина, ацетилхолина, ганглиоблокаторов пендиомида и гексаметония и адреналина и ацетилхолина на фоне действия ганглиоблокаторов в условиях экспериментальной лучевой болезни (173, 178).

Полученные в результате исследования данные можно обобщить следующим образом:

У собак с экспериментальной лучевой болезнью эффект пороговой дозы адреналина вместо преимущественно депрессорного становится преимущественно прессорным.

Большие дозы адреналина дают значительно более слабый прессорный эффект, сопровождающийся резким увеличением амплитуды между систолическим и диастолическим давлением и значительным замедлением сердечной деятельности (рис. 65). Вызванное адреналином повышение давления крови во многих случаях наступало за счет систолического, а не за счет мало изменяющегося диастолического давления.

При многократном введении адреналина в нарастающих дозах наблюдалась тенденция ко все более быстрому компенсированию вызванной адреналином гипергликемии. У животных с экспериментальной лучевой болезнью эта тенденция оказалась гораздо менее слабо выраженной.

После двусторонней ваготомии и фармакологической ганглиоблокады адреналин оказывал более сильный прессорный эффект как у необлученных, так и у облученных животных. После ганглиоблокады (у необлученных собак) те минимальные дозы адреналина, которые до ганглиоблокады оказывали депрессорный эффект, в этом случае уже повышали давление крови.

После ганглиоблокады большие дозы адреналина у необлученных животных давали еще более выраженный прессорный эффект, причем в этом случае характерное для сильных прессорных реакций адреналина увеличение амплитуды между систолическим и диастолическим давлением и замедление сердечной деятельности не наблюдались.

У собак с экспериментальной лучевой болезнью усиление прессорного эффекта адреналина было гораздо более выраженным. При этом, мощное прессорное действие адреналина в этих условиях не сопровождалось ни замедлением сердечной деятельности (нередко даже наблюдали учащение сердечной деятельности), ни увеличением амплитуды между систолическим и диастолическим давлением. Поэтому отмеченная ранее отчетливая разница в эффектах адреналина у необлученных и облученных собак в условиях ваготомии и ганглиоблокады стиралась.

После двусторонней ваготомии на собаке гипотонический эффект ацетилхолина у животных с экспериментальной лучевой болезнью в большинстве случаев был более выраженным. У контрольных собак не было разницы в эффектах ацетилхолина до и после ваготомии.

---

* Собаки получали общую дозу в 540 г от аппарата Мюллера RT 200 — на расстоянии 150 см при напряжении тока 220 KV, 20 MA, фильтр 2 мм из алюминия и дебит трубки 150 г/мин.

После атропинизации очень большие дозы ацетилхолина (50 и 500 мкг/кг веса) у контрольных собак чаще давали понижение давления крови, вместо ожидаемого повышения (очевидно, это выражение действия второй, ганглиоблокирующей фазы никотинового эффекта ацетилхолина). У атропинизированных собак с экспериментальной лучевой болезнью эти очень

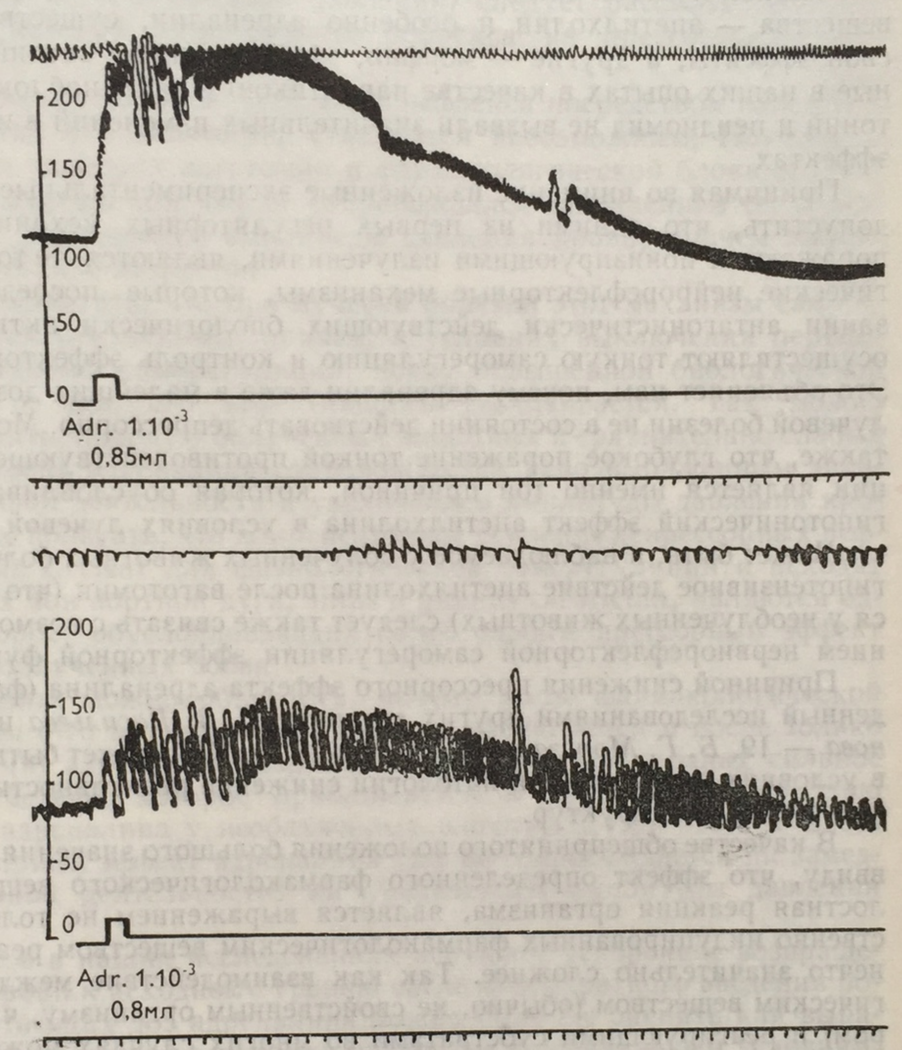


Рис. 65. Прессорный эффект адреналина у здоровой собаки (кимограмма сверху) и у собаки с лучевой болезнью (кимограмма внизу). Обе собаки приблизительно одинакового веса, получали по 50 мкг/кг веса Adrenalinum hydrochloricum. Кривые сверху вниз (одинаково для обеих кимограмм): дыхание, уровень давления крови, нулевой уровень давления крови, где регистрируется и момент введения испытуемого вещества; время — через каждые 5 сек.

большие дозы ацетилхолина, как правило, давали прессорный эффект, иногда с предшествующей кратковременной депрессорной фазой.

В условиях экспериментальной лучевой болезни у собак ганглиоблокирующие эффекты гексаметония и пендиомида существенно не изменились. Можно отметить только наблюдаемую легкую тенденцию к усилению

ганглиоблокирующего эффекта гексаметония и к легкому снижению эффекта пендиомида.

Основной вывод, который напрашивается на основании проведенного изучения действия некоторых нейротропных веществ в условиях экспериментальной лучевой болезни, состоит в том, что одни фармакологические вещества — ацетилхолин и особенно адреналин, существенно изменяют свои эффекты, а другие — морфин, эфир, люминал-натрий (использованные в наших опытах в качестве наркотиков) и ганглиоблокаторы гексаметоний и пендиомид не вызвали значительных изменений в изучаемых нами эффектах.

Принимая во внимание изложенные экспериментальные данные можно допустить, что одними из первых регуляторных механизмов, которые поражаются ионизирующими излучениями, являются те тонкие физиологические нейрорефлекторные механизмы, которые посредством мобилизации антагонистически действующих биологически активных веществ осуществляют тонкую саморегуляцию и контроль эффекторной функции. Это объясняет нам, почему адреналин даже в малейших дозах в условиях лучевой болезни не в состоянии действовать депрессорно. Можно допустить также, что глубокое поражение тонкой противодействующей саморегуляции является именно той причиной, которая обусловливает усиленный гипотонический эффект ацетилхолина в условиях лучевой болезни.

Может быть, и наблюдаемое у облученных животных более выраженное гипотензивное действие ацетилхолина после ваготомии (что не наблюдается у необлученных животных) следует также связать с возможным поражением нервнорефлекторной саморегуляции эффекторной функции.

Причиной снижения прессорного эффекта адреналина (факт, подтвержденный исследованиями других авторов: *П. В. Васильева* и *П. П. Саксонова* — 19, *Б. Г. Мороза* и *С. П. Гроздова* — 117), может быть наступающее в условиях радиационной патологии снижение реактивности тканевых адренергических структур.

В качестве общепринятого положения большого значения следует иметь ввиду, что эффект определенного фармакологического вещества как целостная реакция организма, является выражением не только непосредственно индуцированных фармакологическим веществом реакций. Эффект нечто значительно сложнее. Так как взаимодействие между фармакологическим веществом (обычно, не свойственным организму, чуждым фактором) и реагирующими субстратами во многих случаях может привести к нарушению гомеостаза, почти как правило в интегральную реакцию организма на фармакологическое вещество, т. е. в фармакологический эффект, включаются и косвенно вызванные компенсаторные реакции на действие фармакологического вещества. И когда в результате патологических процессов эти компенсаторные реакции нарушаются в том или ином отношении, получается фармакологический эффект, отличающийся от ожидаемого. Ответ на вопрос о причинах этого отклонения в подобном роде случаев можно получить не путем бесконечных исследований действия фармакологического вещества на биохимическом и молекулярном уровнях, а путем конкретного исследования и учета нарушенных компенсаторно-адаптивных механизмов организма.

Наблюдаемые в ходе наших опытов на необлученных животных замедление сердечной деятельности и увеличение амплитуды давления крови в

период вызванного большими дозами адреналина максимального повышения давления крови являются результатом включения компенсаторно-саморегуляторных физиологических механизмов. Замедление сердечной деятельности и увеличение амплитуды давления крови (результат более низких значений диастолического давления) следует рассматривать как последствие включения депрессорного рефлекса из прессорецепторных полей.

При перерывании нервной дуги этого рефлекса посредством ваготомии и ганглиоблокады его включение становится невозможным. Поэтому в наших опытах в условиях ваготомии и фармакологической блокады прессорный эффект адреналина уже не сопровождался замедлением сердечной деятельности и увеличением амплитуды давления крови, причем эффект адреналина отчетливо возрастал.

Можно предполагать, что при лучевой болезни этот механизм саморегуляции остается неизменным, причем, в условиях выключения периферических механизмов саморегуляции, ввиду повышенной биологической необходимости в нем, его эффективность увеличивается. Так можно было бы объяснить, почему у облученных животных и сравнительно слабый прессорный эффект адреналина сопровождается ясно выраженным замедлением сердечной деятельности и увеличением амплитуды давления крови. Можно даже полагать, что компенсаторное усиление депрессорных рефлексов, которые служат для физиологической саморегуляции и исходят из рецепторных зон аортной дуги, sinus и glomus caroticum, являются одними из факторов, обусловливающих более слабый прессорный эффект адреналина у облученных собак.

Таким образом можно объяснить, почему после фармакологической ганглиоблокады (что в более слабой степени наблюдается и после только одной ваготомии) адреналин вызывает и в облученных собаках сильное прессорное действие, которое приближается к прессорному действию таких же доз адреналина у необлученных животных. При этом и здесь мощный прессорный эффект адреналина уже не сопровождается ни замедлением сердечной деятельности, ни увеличением амплитуды давления крови.

Наблюдаемое в наших исследованиях все более ускоренное возвращение сахара в крови к исходному уровню после многократного введения постоянно нарастающих доз адреналина можно было бы оценить как выражение все более успешной адаптации организма к специальным условиям, в которых он оказывается. Более слабое выражение этой тенденции у облученных животных можно рассматривать как проявление нарушенных приспособительных возможностей организма.

Перед тем как закончить рассмотрение большой проблемы лекарственной терапии — о влиянии патологических процессов на эффекты фармакологических веществ, приведем еще несколько примеров.

Среди множества патологических процессов, которые могут иметь значение фактора, изменяющего реакции организма на лекарственные вещества, важное место занимают процессы, при которых на передний план выступают н а р у ш е н и я о б м е н а в е щ е с т в.

Значение состояния обмена веществ для способа реагирования организма на лекарства, как отмечает *А. И. Черкес* (248), представляет интерес в двух направлениях: во-первых, оно имеет отношение к превращению и

обезвреживанию многих лекарственных веществ в организме и, во-вторых, характер обменных процессов, особенно при их патологическом течении, часто может существенно повлиять на характер реакции организма в отношение лекарственных веществ.

Здесь необходимо подчеркнуть, что не только грубые патологические изменения в обмене веществ приводят к изменениям в реактивности к лекарственным веществам. Изменения процессов, характеризующих так называемый физиологический покой, тоже имеют значение. Интенсивность метаболических процессов, химизм органов и тканей могут меняться в весьма широких границах без какого-бы то ни было заметного изменения специфической рабочей функции, и эти изменения в свою очередь уже могут стать причиной для внесения перемен в реакции организма на химические раздражители.

C. Bianchi и сотр. (309) изучают антипиретическое действие ацетилосалициловой кислоты, аминофеназона (амидофена), индометацина, фенацетина, феназона (антипирина) и фенилбутазона (бутадиона) на нормальных и гипертермических мышах, крысах и морских свинках. Результаты, полученные на трех группах животных видов, были аналогичными — эффект изучаемых антипиретиков у гипертермических животных был во много раз более выраженным (рис. 66).

При экспериментальном гипертиреозе и резорбция, и экскреция сульфонамидов ускоряются (239). Гипотиреоз снижает резорбцию глюкозы в тонких кишках (225).

Уровень тиреоидных гормонов в организме оказывает существенное влияние на специфические эффекты гидрокортизона и инсулина (235). Экспериментальным путем установлено, что метаболизм и токсичность сульфонамидов значительно изменяются при голодании, при токсическом гепатите и аллергическом нефрите.

Салуретики (гидрохлоротиазид, гигротон) при diabetes insipidus оказывают антидиуретическое влияние. По мнению *А. Linke* (547) первичное действие гигротона (хлорталидона) при лечении диабета является антидипсическим, а не антидиуретическим эффектом. По сообщениях леченных больных уже через 3—5 часа после начала терапии с назначением гигротона жажда ослабевает, а диурез — только на второй день — очевидно в результате уменьшенного количества выпитой воды. Считается, что уменьшение жажды получается за счет пониженного осмотического давления сыворотки (ввиду понижения уровня натрия в сыворотки).

В опытах на собаках *Э. Х. Кучушев* (98) обнаружил, что чувствительность интерорецепторов тонкой кишки к адрено- и холиномиметикам (адреналин, эфедрин, нибуфин и фосфакол) у сенсибилизированных лошадиной сывороткой животных резко повышается. На фоне анафилактического шока после введения разрешающей дозы сыворотки, возбудимость интерорецепторов тонкой кишки резко угнетается до полного исчезновения рефлексов.

В ходе проведенного нами (191) экспериментального изучения п ч е л и н о г о я д а (действующего начала препарата Melivenon) было обнаружено, что при введении в заднюю лапку крысы пчелиного яда в дозах 100 и 500 мкг (объем инъецированного раствора 0,1 мл) получается отек лапки с покраснением и болезненностью. При большей дозе отек был более выраженным и продолжался в течение свыше 3 часов, а при

дозе 100 мкг отек был более слабым и спадал приблизительно через 3 часа.

При экспериментировании хронической токсичности (на крысах) на месте подкожного введения сравнительно больших доз (500 мкг/кг веса)

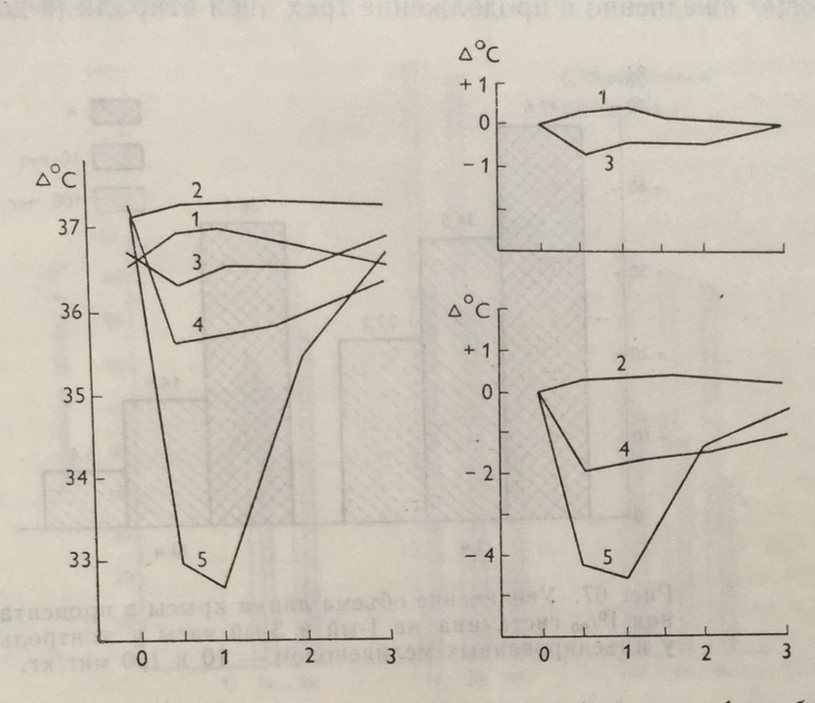


Рис. 66. Антифебрильный эффект аминофеназона и фенилбутазон-натрия у нормотермических и гиперпиретических мышей. По оси абсцисс — время в часах после введения антипиретика; по оси ординат: налево — ректальная температура в абсолютных значениях; направо — температурные разницы. 1 — нормальные мыши (n=20); 2 — мыши, инъецированные взвесью дрожжей (n=20); 3 — нормальные мыши, которым давали перорально 600 мг/кг фенил-бутазон-натрия (n=20); 4 — мыши, которые были инъецированны дрожжами и получали перорально фенилбутазон-натрий — 600 мг/кг (n=20); 5 — мыши, которые были инъецированны дрожжами и получали перорально аминофеназон — 300 мг/кг (n=40).

меливенона на 7—10 день появляется покраснение с последующим поверхностным некрозом.

Как уже было упомянуто, с помощью опытов с радиоактивным золотом, мы установили, что пчелиный яд повышает проницаемость сосудов.

Располагая этими данными о флогистическом действии пчелиного яда, на 140 белых крысах-самцах было прослежено влияние яда на различных моделях воспаления. Бóльшей части крыс, разделенных по группам, вводили под кожу в продолжение 3—4 дней пчелиный яд (в физиологическом растворе) в дозах 10 и 100 мкг/кг веса. На 3-й, соотв. 4-й день через час после введения пчелиного яда воспроизводили отек задней правой лапки путем внутрикожного введения 0,1 мл соответственно 10% раствора декстрана, 1‰ гистамина и 5‰ серотонина.

Крысы, которым вводили по 100 мкг/кг веса пчелиного яда, давали отчетливо более слабый и быстрее резорбирующийся отек по сравнению с контрольными (рис. 67).

У одной группы крыс пчелиный яд в виде препарата Melivenon unguentum forte* ежедневно в продолжение трех дней втирали (в дозе 0,5 г мази)

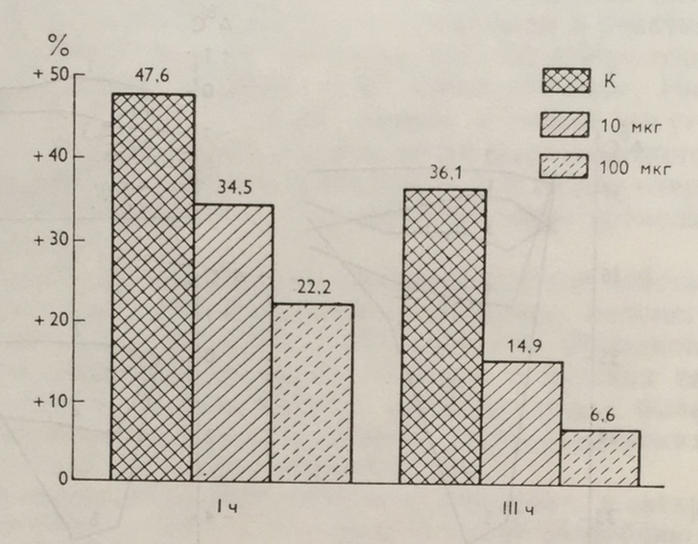


Рис. 67. Увеличение объема лапки крысы в процентах после введения 1‰ гистамина на 1-ый и 3-ый часы у контрольной группы и у инъецированных меливенолом — 10 и 100 мкг/кг.

в депилированный участок кожи на спинке крыс. Первые 2 дня втирание производили трехкратно, а на третий день — однократно. Непосредственно перед первым втиранием мази, содержащей пчелиный яд, каждой крысе вводили однократно субплантарно в заднюю правую лапку по 0,1 мл взвеси каолина в воде (100 мг/мл). Объем лапки опытных и контрольных (с вызванным каолином отеком без последующего втирания меливенона) крыс измеряли два раза до введения каолина и затем до каждого втирания меливенона (соотв. в те же интервалы времени у контрольных животных).

У крыс, в кожу которых втирали меливенон, максимальное увеличение объема лапки с экспериментальным отеком было на 88% больше, тогда как у контрольных крыс максимальное увеличение было на 141%. При почти одинаковом быстром росте отека у опытных и контрольных крыс разнесение отека у опытных происходило быстрее (рис. 68).

Очевидно, пчелиный яд, который сам по себе вызывает отек лапки крысы и воспаление при введении под кожу и который повышает проницаемость сосудов, вместе с этим угнетает развитие экспериментального отека и облегчает его разнесение (обратное развитие).

Для выяснения механизма противовоспалительного действия были проведены эксперименты по взаимодействию с гистамином, серотонином и с функцией коры надпочечников.

---

* 1 грамм Melivenon unguentum forte содержит 39 UA (Unit Apis — пчелиные единицы) = 243 мкг пчелиного яда, 5,5 г% витамина H', 2 г% бензилового эфира никотиновой кислоты, 0,7 г% масла лаванды в водносмываемой среде.

Полученные экспериментальные результаты показывают, что можно построить рабочую гипотезу о возможных механизмах осуществления внешне противоречивых эффектов пчелиного яда, — который, с одной стороны, действует в качестве флогистического фактора, а, с другой — угнетает процесс воспаления.

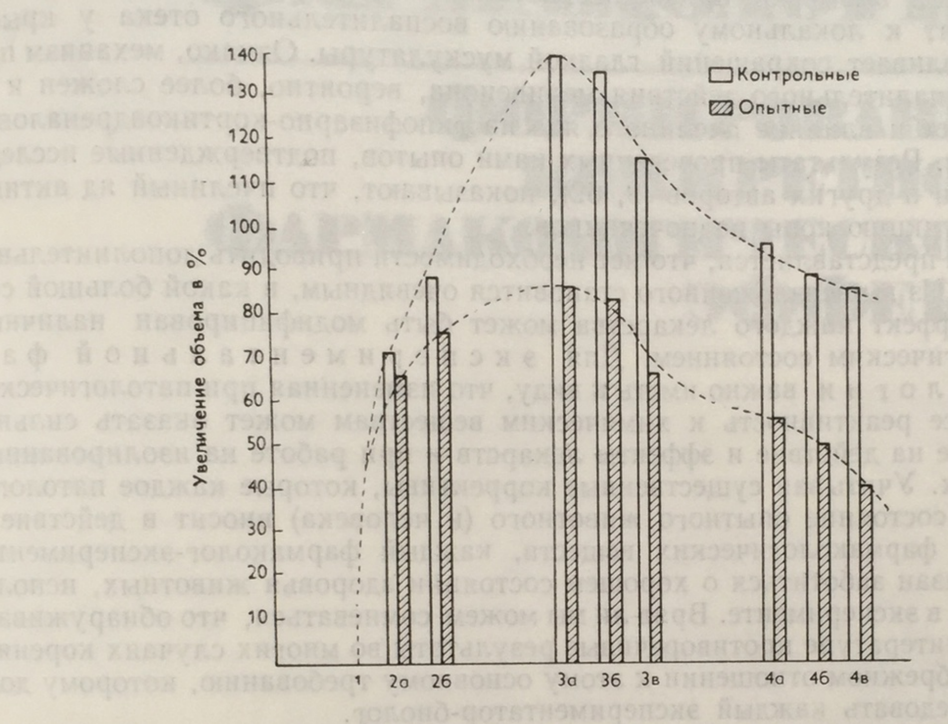


Рис. 68. Развитие каолинового отека в лапке крыс, в кожу которым втирали меливенон, и в лапке контрольных крыс. По оси абсцисс — время в часах, по оси ординат — увеличение объема лапки в процентах по отношению к исходному объему (средние значения).

Пчелиный яд содержит гистамин, фосфолипазу А, гиалуронидазу и пр. (260). Ввиду этого меливенон вызывает не только расширение кровеносных сосудов и повышение уровня гистамина в организме, но и активирование всех механизмов противодействия этим явлениям. Этим можно объяснить не только противовоспалительное действие препарата на моделях гистаминного воспаления, но и значительно усиленную сопротивляемость морских свинок, которых предварительно обрабатывали меливеноном, на токсическое действие гистамина. В механизме противовоспалительного действия меливенона, в частности у крыс, вероятно, играет роль и антисеротониновый эффект препарата. Механизм антисеротонинового, а в немалой мере и антигистаминного действия меливенона, вероятно, обусловливается освобождением эндогенных медиаторов. Это освобождение обусловлено как энзимными компонентами (фосфолипаза А, гиалуронидаза), так и, вероятно, некоторыми полипептидными фракциями, таких как мелитин, действующих в качестве поверхностно-активных веществ (464, 465). Освобождение активных медиаторов в организме повышает активность инактивирующих их энзимов и включает и другие противодействующие механизмы. Эти взаимодействия с медиаторами гистамин и серотонин могут объяснить, в извест-

ной мере, противовоспалительное действие меливенона при его более длительном применении, а одновременно с этим дает возможость понять, почему, оказывая противовоспалительное действие, сам меливенон приводит к явлениям воспаления. Освобожденные в активном состоянии гистамин и серотонин вызывают признаки гистаминного шока у морских свинок, приводят к локальному образованию воспалительного отека у крысы, обусловливает сокращений гладкой мускулатуры. Однако, механизм противовоспалительного действия меливенона, вероятно, более сложен и он включает и влияние пчелиного яда на гипофизарно-кортикоадреналовую систему. Результаты проведенных нами опытов, подтвержденные исследованиями и других авторов (9, 62), показывают, что пчелиный яд активирует функцию коры надпочечников.

Нам представляется, что нет необходимости приводить дополнительные факты. Из вышеизложенного становится очевидным, в какой большой степени эффект каждого лекарства может быть модифицирован наличным патологическим состоянием. Для экспериментальной фармакологии важно иметь в виду, что измененная при патологическом процессе реактивность к химическим веществам может оказать сильное влияние на действие и эффекты лекарств и при работе на изолированных органах. Учитывая существенные коррективы, которые каждое патологическое состояние опытного животного (и человека) вносит в действие и эффект фармакологических веществ, каждый фармаколог-экспериментатор обязан заботиться о хорошем состоянии здоровья животных, используемых в эксперименте. Вряд ли мы можем сомневаться, что обнаруживаемые в литературе противоречивые результаты во многих случаях коренятся в небрежном отношении к этому основному требованию, которому должен следовать каждый экспериментатор-биолог.

С другой стороны, данные патологической фармакологии еще раз предостерегают врача-практика и указывают на множество сюрпризов, которые могут поджидать его при лекарственной терапии. Принятие во внимание обилия фактов, характер которых подобен изложенным, обязывает каждого терапевта внимательно и заботливо следить за реакциями больных при проведении любой лекарственной терапии. От этого больной только выиграет.

ИНТЕГРАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

ФОРМИРОВАНИЕ КОНКРЕТНОГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Когда мы говорим, что фармакология изучает взаимодействия между лекарством и организмом, мы даем краткую дефиницию этой науки, цель которой состоит в раскрытии того, что *делает лекарство в организме* (предмет фармакодинамики) и *что делает организм с лекарством* (предмет фармакокинетики). Конкретнее, фармакокинетика изучает как протекают во времени резорбция, распределение, метаболизм и выделение лекарств в организме или, если мы хотим быть более точными, предметом фармакокинетики является *математическое* выражение изменений концентрации фармакологического вещества в различных системах организма во времени (381, 382, 435).

Имея ввиду, что каждый биологический объект представляет единство множества обособленных секторов, ясно, что распределение лекарственных молекул будет зависеть от различных транспортных возможностей, изменяющихся по мере перехода из одного сектора в другой. Очевидно, что такие физико-химические свойства молекул фармакологического вещества, как гидрофильность, липофильность, ионная характеристика, полярность, величина и форма играют детерминирующую роль. На фармакокинетику, однако, всегда оказывает сильное влияние взаимодействие между организмом и лекарством.

Необходимо подчеркнуть исключительное значение создания *моделей* (одно-, двух- и многосекторных), облегчающих физиологическую интерпретацию и дающих возможность количественного прогноза изучаемых явлений.

Фармакокинетические модели исследования лекарственных средств имеют большое прикладное значение. Они дают возможность разработать проекты для оптимальных схем дозирования (начальная, поддерживающая доза, интервал между дозами), которые обеспечили бы варьирование концентрации лекарственного средства в крови только в границах определенных минимумов и максимумов, зависящих от предполагаемых терапевтических и токсических уровней (определяемых в предшествующих доклинических исследованиях). Для этой цели разработан ряд уравнений для вычисления концентрации лекарственных средств в крови в определенные интервалы времени при многократных введениях (381, 435).

Для фармакокинетических исследований необходимы: а) чувствительные и достаточно точные биоаналитические методы — газовая хроматография, масс-спектрометрия, иммунологические методы, позволяющие измерять исключительно низкие концентрации интересующих нас активных продуктов; б) подходящие методы математического и статистического анализа, приспособленные для целей фармакокинетики; в) аналого-вычислительные и автоматические цифровые вычислительные машины.

Основными фармакокинетическими параметрами, которые следует определять, являются следующие:

1. Параметры резорбции: а) константа зависимости резорбции от времени; б) определение части введенной дозы, которая резорбируется (при введении лекарств через различные пути).

2. Параметры распределения: а) объем распределения (при многосекторных моделях происходит дифференцирование по объему распределения для отдельных секторов); б) константа скорости распространения в многосекторных системах; в) константы связывания лекарств с белками.

3. Параметры элиминирования: а) биологический полупериод; б) общая константа элиминирования (состоящая из констант метаболизма лекарственного средства, его выделения через почки, с желчью и другие константы скоростей иных процессов элиминирования лекарственного средства; в) общий клиренс плазмы; г) почечный (гломерульный, канальцевый) и экстраренальный (метаболический) клиренс.

Ниже мы излагаем самые основные вопросы фармакокинетики. Кстати, исключительно важная математическая и формальная сторона фармакокинетики не является предметом изложения.

Принимая во внимание, что количественное действие каждого лекарства зависит от его концентрации в микродимемсионной среде (биофазе), которая непосредственно охватывает ту часть клеточных элементов, которая исполняет роль рецептора, становится ясным большое значение изучения факторов, детерминирующих концентрацию лекарства в биосфере.

Вряд ли возможно представить случай (кроме особых экспериментальных условий), когда в условиях интегральной системы одного организма лекарство применяется прямо в биофазе. Как правило, очевидно, концентрация лекарства в биофазе детерминирована комплексной функцией множества барьерных систем циркуляции, энзимных превращений, экскреции и пр., иначе говоря, кинетикой лекарства. Этим определяется исключительное значение изучения фармакокинетики.

РЕЗОРБЦИЯ ЛЕКАРСТВ

Необходимо вначале обратить внимание на следующий важный момент: логично допустить, что количество лекарства, которое исчезает из „депо" (т. е. от количества, введенного в пищеварительный тракт, под кожу или внутримышечно, путем ингаляции или аппликации на кожу), прямо указывая на количество резорбированного лекарства, может дать надежное представление о количестве лекарства, которое находится в организме. Однако, используя при вычислении количества лекарства в организме значения его концентрации в плазме, видно, что это

количество всегда меньше количества резорбированного лекарства. Это так, потому что одновременно с резорбцией протекает и элиминирование лекарства (например, путем его метаболизирования). Если при фармакокинетических исследованиях мы интересуемся преимущественно количественной характеристикой процессов резорбции, мы можем получить надежные результаты только путем измерения изменений в количестве „депо". Вместе с тем следует иметь ввиду, что эти изменения далеко не всегда дают возможность сделать надежные выводы о количестве лекарства в организме.

При резорбции лекарства должны преодолевать различные барьеры. Как правило, биологические барьеры состоят из одного или более слоев эпителиальных или эндотелиальных клеток, липидные плазматические мембраны которых детерминируют свойства проницаемости всего барьера. По этой причине пассивный переход лекарств через комплексные барьеры клеток подчиняется тем же физическим законам, которые определяют переход через простые липидные мембраны: жирорастворимые вещества, вода и небольшие молекулы или ионы переходят весьма свободно, тогда как крупные гидрофильные молекулы могут переходить только посредством специфических транспортных механизмов.

Поэтому мы остановимся коротко на структуре и функциях элементарных биологических мембран и на механизмах, посредством которых осуществляется транспорт через них.

В ультратонких срезах клеток, фиксированных в растворах некоторых металлических реагентов, например, в растворе марганцовокислого калия, профиль клеточной мембраны составляют две темные полоски, разделенные светлым пространством. Обе электронно плотные металлические линии обусловливаются линейно расположенными гидрофильными частями липидных молекул, прилежащих соответственно к одному внутреннему и к другому внешнему белковому слою. Светлая полоска между обеими темными линиями формируется из гидрофобной части липидных молекул, упорядоченных в виде бимолекулярного слоя. Эта установленная электронно-микроскопически структура мембранной единицы, по существу, идентична предложенной на основании функциональных свойств биологических мембран моделью *Danielli* и *Davson* (по Csáky T. Z. — 365). Толщина клеточных мембран может варьировать в различных клетках, но в общем составляет приблизительно 70 Å. Тонкую структуру мембраны анализировали с помощью рентгеновской дифракционной техники. Считается, что липид состоит из холестерол-фосфолипидного комплекса, который ориентирован прямо или под углом в зависимости от взаимодействия между липидом и белком внешнего слоя.

Внешняя поверхность биологических мембран покрыта мукополисахаридным слоем, который нельзя удалить простыми манипуляциями. Этот факт дает основание считать, что мукополисахаридный слой представляет интегральную часть мембраны. Все еще весьма мало данных о способе связывания этих мукополисахаридов с внешним белковым слоем клетки; не известно, также, как влияет мукополисахаридный слой на проницаемость. Вероятно, этот слой исполняет важную функцию при реализации поверхностных явлений типа адсорбции и агглютинации.

Мембранный протеин имеет характер структурного белка. Уподобляя мышечные белки, и он способен сокращаться при определенных условиях.

Сокращающийся мембранный белок может принять участие в процессе везикулизации и мог бы также принять участие в осуществлении активного транспорта.

Вещества могут переходить через биологические мембраны различным способом: а) путем диффузии, которая может происходить через липиды или через поры; б) посредством облегченного переносными системами транспорта, осуществляемого через облегченную диффузию, обменную диффузию и через активный транспорт; в) посредством везикулизации, пиноцитоза, фагоцитоза.

Диффузия является простым пассивным движением, вызванным движением частичек под влиянием тепла (Броуновское движение), приводящим к передвижению частичек из зоны с большей концентрацией к зоне с меньшей концентрацией. С точки зрения транспорта плазматические мембраны имеют свойства слоя липидов, окруженный с двух сторон водой. Таким образом, следует иметь ввиду три диффузионных барьера при переходе через биологическую мембрану снаружи во внутрь: водолипидный, липидный и липидно-водный. Хорошо растворимые в воде вещества, как, например, сахары, взаимодействуют с водой посредством сильных гидрогенных связей. Для того, чтобы молекула такого вещества могла перейти сквозь липидный слой, следовало бы одновременно разорвать все водородные связи в области водо-липидной пограничной поверхности. Но так как шанс одновременного разрыва этих связей весьма мал, то эти соединения будут переходить сквозь мембрану по механизму диффузии очень медленно, если вообще это будет возможно (365).

Следует немедленно подчеркнуть, что вода связана очень сильными водородными связями и, таким образом, она тоже не должна была бы переходить легко сквозь внешний водо-липидный барьер. Однако, известно, что вода переходит сквозь биологические мембраны без никаких затруднений. Это поведение воды можно понять только если принять, что липидный слой мембраны не является непрерывным, а содержит поры. Вычислено, что радиус этих пор составляет приблизительно 4—5 Å. Известное число небольших водорастворимых частичек, как гидратированные ионы натрия, калия, мочевина, тиомочевина и пр., с радиусом частичек менее 4 Å, могут увлекаться сквозь поры при наличии быстрого осмотического тока. Можно предположить, что такие небольшие водорастворимые частицы могут путем диффузии переходит сквозь поры и самостоятельно.

Переход слабых органических кислот и щелочей сквозь мембраны заслуживает специального внимания. В неионизированной форме эти соединения являются более жиро-, чем водорастворимыми. И наоборот, они менее жирорастворимы в ионизированной форме. Следовательно, неионизированная форма легко будет проходить сквозь клеточные мембраны, а ионизированная — не будет. Отношение ионизированной к неоинизированной части в каждой системе зависит от pK_a (отрицательный логарифм постоянной диссоциации) соединения и от pH среды. Учитывая, что многие лекарства являются слабыми кислотами или щелочами, становится ясным исключительное значение pH среды для их резорбции, распределения и экскреции.

Облегченный переносными системами транспорт. Множество сильнополярных молекул, которые не могут переходить сквозь поры, также очень легко переходят сквозь плазматические мембраны. Нужно предполагать,

что их транспорт облегчается некими компонентами мембраны, с которыми они входят временно в комбинации. Эти компоненты мембран можно сравнить с ферриботом, который переносит водорастворимые вещества сквозь липидную мембрану, поэтому их называют „переносными системами". „Переносные системы" („Carrier") характеризуются высоким сродством к молекуле, которую они транспортируют, они входят в комплексную связь с нею какой-нибудь мембранной пограничной поверхностью, переносят ее сквозь мембрану и отдают ее другой мембранной поверхности (696). Принято, что, как правило, сильно гидрофильные субстанции путем комплексной связи с „носителем" приобретают липофильный характер. „Переносный" транспорт может быть отчасти катализирован и посредством энзимов (пермеаз). Считается, что пермеаза катализирует связь субстрата с переносной системой. Аналогично другим энзимам и пермеазы могут быть индуцированы или ингибированы (696).

Так как количество переносных единиц ограничено, следует ожидать, что темп переноса будет зависеть от разницы в концентрациях только тогда, когда налицо свободные переносные единицы. При определенной концентрации „носитель" насыщается и тогда увеличение разницы концентрации субстрата уже не сможет оказать влияния на темп транспортирования (365).

В одних случаях переносные системы переносят транспортируемое вещество по направлению его концентрационного градиента — „облегченная диффузия". В отличие от обычной мембранной диффузии „облегченная диффузия" протекает быстрее и, как во всех случаях активного движения веществ, она связана с клеточным метаболизмом, ингибируется обменными ингибиторами, насыщается и характеризуется специфичностью субстрата. Специфичность субстрата переносных систем объясняет взаимное угнетание транспорта по компетитивному механизму при наличии субстратов с подобной структурой.

При обменной диффузии „носитель" нагружается одной молекулой транспортируемого вещества, отдает ее противоположной стороне мембраны, там нагружается другой молекулой с подобной структурой и переносит ее обратно на внешнюю сторону мембраны. Таким образом обменная диффузия не приводит к изменению концентрации молекул с подобной структурой на обеих сторонах мембраны и к изменению осмотического давления. Этот вид активной диффузии наблюдается в таких переносных системах, которые работают в условиях, близких к насыщению. Ее устанавливают с помощью меченых радиоактивным веществом молекул, которые вводятся с одной стороны мембраны в концентрационно недействующих количествах. Спустя короткий период времени они обнаруживаются с другой стороны мембраны, причем общее распределение не изменяется (696).

О бменная диффузия играет важную роль в понимании действия многих лекарств. Например, некоторые биологически высокоактивные амины, повидимому, используют тех же „носителей", с помощью которых ион калия переходит сквозь клеточные мембран ы. Поступая в клетку, посредством той же переносной системы, они могут обменяться с ионами калия, что заставляет калий выйти из клетки наружу. Принимая во внимание, сколь существен для поддерживания нормальной функции клетки тонкий баланс ионом натрия и калия, нетрудно понять, почему некоторые амины вызы-

вают резкие фармакологические действия по механизму обменной диффузии (365).

Активный транспорт. Под этим понятием подразумевают связанный с расходом энергии процесс движения, при котором транспорт сквозь мембрану осуществляется против концентрационного градиента, т. е. со стороны меньшей концентрации в сторону большей концентрации транспортируемого вещества; распределение вещества является ассимметрическим, энтропия парциальной системы уменьшается. Для краткости активные транспортные системы часто называются „биологическими насосами".

Для активного транспорта характерно еще следующее. Транспортный механизм насыщается при достаточно высокой концентрации переносимого вещества; этот процесс специфичен относительно химической структуры транспортируемой молекулы; субстанции с подобной структурой, которые переносятся одной и той же переносной системой, находятся в компетитивных взаимоотношениях с транспортной системой.

Активные транспортные механизмы широко распространены. Фактически как подчеркивает *T. Z. Csáky* (365), активный транспорт можно рассматривать как одну из фундаментальных функций клетки. Например, в клетках имеется высокая концентрация калия и низкая концентрация натрия в отличие от внеклеточного пространства, где эти ионы находятся в обратном взаимоотношении. Мембраны свободно проходимы для обоих ионов и ассимметрическое распределение поддерживается путем постоянного „накачивания" натрия из клетки наружу и калия снаружи в клетку. Секреция HCl в желудке является настоящим активным транспортом H^+ и Cl^-. Иод концентрируется в щитовидной железе по „насосному" механизму. Сахара переносятся против более высокой концентрации в кишках, в проксимальных почечных канальцах и в хориоидном сплетении. То же самое относится к аминокислотам в кишках, почках, мышцах и мозге. Секреция органических кислот (гиппуровой, параaминобензойной и пр.) почечными канальцами является активным транспортным процессом. Развитие потенциалов в биологических мембранах также является результатом активного транспорта ионов и пр. (365).

Необходимая энергия для осуществления активного транспорта получается за счет клеточного метаболизма (аэробного или анаэробного), причем в качестве наиболее вероятного непосредственного источника энергии является аденозинтрифосфат.

Определенную, в некоторых случаях весьма существенную роль в резорбции лекарств играют также *пиноцитоз и фагоцитоз* (особенно для лекарственных средств с высоким молекулярным весом).

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

После резорбции лекарства распространяются в организме с помощью кровотока. Те из них, которые свободно проникают сквозь клеточные мембраны, распределяются во всех частях телесной водной фазы. Лекарственные средства, которые проходят через капиллярный эндотелий,

но не проникают сквозь другие клеточные мембраны, распределяются в экстрацеллюлярной жидкой среде организма.

Большинство лекарств не распределяется равномерно во всех частях тела. В зависимости от тех или иных факторов, они накопляются в больших количествах в одних структурах, тогда как в других структурах их количество может быть ничтожным.

Даже минимальная разница в pH сред, разделённых соответствующей мембраной, может привести к неодинаковому распределению. Таков случай со спинномозговой жидкостью, у которой pH составляет 7,3, и плазмой крови, pH которой составляет 7,4.

Распределение данного лекарственного средства в различных тканях организма зависит также от его жирорастворимости, от того, будет ли оно прикреплено к данному белку или к какой-нибудь специфически связывающей его тканевой структуре, а также и от того, может ли оно в организме образовать химическое соединение с низкой диффузионной способностью.

Для одного и того же средства различные факторы могут действовать или в одном направлении, или в разных направлениях, причем результирующая их взаимодействия определяет распределение лекарственных средств в организме и соответствующие более высокие или более низкие концентрации в данных тканевых структурах.

Проникновение лекарств сквозь мембраны эритроцитов, например, зависит от их концентрации, молекулярного веса и жирорастворимости. Распределение лекарств между плазмой крови и эритроцитами зависит от силы связи с двумя сторонами мембраны. Гемоглобин имеет высокий катионный заряд и легко присоединяет анионы. Окись углерода легко связывается с гемоглобином и таким образом накопляется в эритроцитах.

Тромбоциты легко присоединяют некоторые амины и особенно биогенный амин 5-гидрокситриптамин (серотонин), содержание которого в них приблизительно в 1000 раз больше, чем содержание в окружающей их плазме.

Ряд тканевых структур обладает свойством связывать те или иные лекарственные средства. Базофильные тканевые структуры, например, интенсивно связывают некоторые производные акридинового ряда, которые после введения в организм быстро исчезают из крови, накопляясь в больших концентрациях в печени, селезенке, легких и мышцах. Акридиновые производные связываются и базофильными коллагенными образованиями под кожей и часто приводят к её желтой окраске.

Кератиновые ткани (волосы, кожа, ногти) также проявляют избирательность при связывании некоторых лекарств. Накопление мышьяка в ногтях и волосах выявляется настолько четко, что может служить признаком для диагноза отравления мышьяком.

Связанные с кератином лекарства не освобождаются обратно.

Гранулы в мастоцитах, в хромафинных и энтерохромафинных клетках и в симпатических нейронах в состоянии поглощать и связывать различные фармакологически активные биогенные амины и близкие по структуре к ним соединения.

При продолжительном применении в больших дозах некоторые противомалярийные средства (резохин) могут накопляться в сетчатке и стать причиной необратимых нарушений зрения.

Жировая ткань организма, которая составляет приблизительно 20% веса тела, может также поглощать большие количества некоторых жирорастворимых соединений, как эфир, дибенамин, дибензилин и пр.

Некоторые лекарства накапливаются селективно в мозговой ткани и таким образом влияют избирательно на центральную нервную систему. Так при применении хлорпромазина соотношение его концентрации в мозгу и в плазме крови достигает 80 : 1.

Возможность перехода через кровно-мозговой барьер имеет существенное значение для центральных эффектов лекарственных веществ. Это особенно важно для средств, которые используются при лечении инфекционных мозговых заболеваний. Важно знать, что некоторые широко используемые антибиотики, как тетрациклин, не переходят в спинно-мозговую жидкость. Концентрация хлорамфеникола в спинно-мозговой жидкости составляет лишь 27% его концентрации в плазме крови.

Пенициллин слабо переходит через кровно-мозговой барьер, однако, когда мозговые мембраны воспалены, как при менингите, он проходит легче и в достаточном количестве для того, чтобы оказать еффект.

Из противотуберкулезных препаратов аминосалицилаты не обладают удовлетворительной проникающей способностью, тогд как стрептомн иици изониазид переходят через гемато-энцефалический барьер в достаточном количестве для получения эффективных концентраций в центральной нервной системе.

Лучше всего в спинно-мозговую жидкость из сульфонамидов переходит сульфадиазин. Его концентрация в спинно-мозговой жидкости достигает до 75% его уровня в плазме крови.

Ввиду высокой степени ионизации четвертичных аммониевых соединений (гексаметоний, тетраэтиламмоний) они практически не переходят через кровно-мозговой барьер.

Очень важно учитывать различные функциональные свойства, присущие не только барьерным механизмам различных органов, но даже и барьерам различных отделов или различных функциональных систем данного органа. Если не принять во внимание этот факт, может сложиться совершенно превратное представление о действии того или иного фармакологического вещества на данную структуру. Приведем следующий пример. Исследованиями ряда авторов было доказано наличие м-холинорецепторов в гиппокампе и в ретикулярной формации среднего мозга. В эксперименте на кроликах с имплантированными в различные мозговые структуры биполярными электродами *Ю. С. Бородкин, Н. А. Лосев* и *В. Д. Крауз* (12) обнаружили, что при внутривенном введении центральных м-холинолитиков метамизила и глипина активность ретикулярной формации среднего мозга понижается с одновременным возбуждением гиппокампа. Если судить поверхностно, можно было бы утверждать, что генерируемые стимулы в холинорецепторах этих двух мозговых структур приводят к диаметруально противоположным эффектам. Однако из исследований вышеупомяну тых авторов вытекает очень важный факт — исследуемые центральные-мхолинолитики не проникают сквозь кровнотканевой барьер гиппокампа, в то же время легко переходят через кровно-тканевой барьер ретэикулярной формации среднего мозга. Это новый факт в поддержку отстаиваемого *Г. Н. Кассилем* (76, 77), *Н. И. Гращенковым* (38) и другими авторами положения о том, что каждому отделу или функциональной

системе головного мозга присущи специфические кровно-тканевые барьеры с различной степенью проницаемости для нейротропных средств. Установление этого факта дает возможность совсем по-иному понять противоположный эффект центральных м-холинолитиков на функциональное состояние и реакции обеих структур мозга. Очевидно различия в эффектах на ретикулярную формацию и на гиппокамп обусловливаются не различными свойствами их холинорецепторов, а тем, что проникая т о л ь к о в ретикулярную формацию среднего мозга, исследуемые центральные холинолитики естественно блокируют только ее м-холинорецепторы, что приводит к снижению активности этой структуры мозга. В результате существующих обратных взаимоотношений, пониженная активность ретикулярной формации детерминирует возбуждение гиппокампа.

Накопление лекарственных средств в тех или иных тканях и структурах организма имеет большое значение для терапии.

Например, на основании того, что хлорокин фиксируется и накапливается в высоких концентрациях в печени, его с упехом применяют для лечения амебиаза печени.

Аккумуляция хрома в эритроцитах используется в диагностике ряда заболеваний крови с применением радиоактивного хрома (^{51}Cr).

Накопление радиоактивного йода (^{131}I или ^{132}I) в щитовидной железе используется как для диагноза, так и для лечения некоторых заболеваний щитовидной железы.

Важным фактором в распределении лекарств в организме является их связывание с белками. Металл-связывающие глобулины трансферрин и церуллоплазмин взаимодействуют активно и специфически с железом, соотв. с медью, и являются главными факторами для транспорта этих ионов в организме. α- и β-липопротеины в большой степени обусловливают связывание жирорастворимых молекул, включительно и молекул с большим физиологическим значением (витамин А и другие каротиноиды, витамин D, холестерол, стероидные гормоны). γ-глобулиновые антитела специфически взаимодействуют с соответствующими антигенами (их взаимодействие с большинством лекарств, однако, ничтожно).

Самую важную роль в связывании лекарств играет альбумин — главный белок плазмы (50% общего количества белков).

По-видимому, различия в возможности связывания различных белков не следует относить за счет специфических причин. Альбумины имеют молекулярный вес 67 000—69 000, тогда как молекулярный вес глобулинов значительно выше. В результате этого общая поверхность частичек в растворе альбумина значительно больше, чем поверхность частичек в одинаковом по весу и концентрации растворе глобулина. Кроме того, видимо, молекулы альбумина значительно более гибкие, ввиду чего они могут лучше и прочнее связываться с взаимодействующим с ними фармакологическим веществом. Присоединение к белкам плазмы посредством ионных, водородных или ван-дер-Ваальсовых связей может быть весьма устойчивым. Например, папаверин, попав в плазму крови, постепенно весьма устойчиво прикрепляется к альбумину плазмы, причем, с окончанием этого процесса кончается и его прямое миотропное релаксирующее действие на гладкую мускулатуру. Как правило, однако, связывание лекарственных молекул с белками плазмы является легкообратимым.

Здесь нужно иметь ввиду следующее. Та часть лекарственных молекул, которая будет перенесена кровотоком в ткани посредством диффузии через капиллярные мембраны, определяется градиентом концентрации свободного лекарства. Связывание с белками замедляет удаление лекарства из циркуляции и, следовательно, обеспечивает резервуар связанного лекарства, из которого на более длительный или более короткий срок будут черпаться резервные количества для восстановления потерь лекарства при его метаболизировании и экскреции. Например, после разового внутривенного введения сурамина (лекарство, используемое для профилактики трипанозомиаза), который прочно связывается с белками плазмы и таким образом не подвергается биотрансформации, эффективный уровень в плазме сохраняется в течение недель.

Метаболизированию и переходу через ткани, а также экскреции через почки подлежат только свободные молекулы лекарства. Здесь следует отметить, что обратимость взаимодействия лекарства с белками плазмы, которая налицо в подавляющем большинстве случаев, приводит к тому, что каждая удаленная из циркуляции молекула лекарства (перешедшая в ткани, метаболизированная, выделенная) немедленно восстанавливается посредством диссоциации связанного комплекса. Таким образом, пенициллин, например, 90% которого связывается с белками плазмы, очень быстро полностью экскретируется через почечные секреторные механизмы.

Как уже было показано, среди различных животных видов существуют различия в емкости белков плазмы связывать лекарства. Такие различия существуют и среди различных людей. И, может быть, большие различия в оптимальных терапевтических дозах множества лекарств для различных индивидов отчасти обусловливаются индивидуальными различиями в связывающих свойствах белков.

О последствиях, к которым может привести в терапевтической практике конкурентное вытеснение одних лекарств из их связей с белками плазмы другими лекарствами, уже было сказано. Сами по себе фармакологически неактивные вещества путем вытеснения связанных с белками лекарств могут потенцировать их действие. Это следует учитывать при подборе веществ, облегчающих растворение или резорбцию лекарств, при подборе корригирующих, диагностических и других подобных субстанций.

Следует подчеркнуть и то, что белковая связь лекарств является важным фактором в развитии лекарственных аллергий. Связь низкомолекулярных веществ с белками приводит к образованию новых химических структур и к новой конформации белков. Изменяется антигенная природа белков. Введенное лекарственное вещество может превратиться в детерминирующую группу макромолекулы. Образованные против таких комплексных антигенов антитела реагируют специфически на лекарственнобелковый комплексный антиген.

Как белки плазмы, так и компоненты тканей могут связывать лекарства. Электростатическая связь устанавливается между кислыми компонентами тканей и лекарствами с положительным зарядом. Таким образом с кислыми мукополисахаридами соединительной ткани связываются различные амины. Атебрин интенсивно связывается с нуклеиновыми кислотами и накапливается в тысячекратных количествах в таких тканях, как печень, лейкоциты и селезенка. Мы уже приводили другие примеры избирательного накопления в тканях и органах.

ЭКСКРЕЦИЯ ЛЕКАРСТВ

Выделение лекарств происходит как через легкие, так и через слюнные, потовые и молочные железы. Лекарства могут выделяться и с испражнениями путем экскреции в colon или с желчью. Некоторые лекарства после выделения с желчью могут снова резорбироваться в кишках (энтерогепатальная циркуляция).

Однако, самым важным местом выделения лекарств являются почки. В почках данное лекарство может фильтроваться в клубочках, без дальнейшей резорбции в канальцах; может фильтроваться в клубочках и частично резорбироваться в канальцах; может секретироваться и частично резорбироваться в различных частях канальцев.

МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВ

Очень важным фактором в кинетике лекарств является их метаболизм, который осуществляется параллельно с их резорбцией, распределением в организме и выделением (180, 365, 442, 443, 444, 452).

Метаболизирование лекарств осуществляется самым различным способом. Эти способы можно объединить в две группы: изменение молекулы лекарства и синтетические комбинации между лекарственной молекулой и эндогенными метаболитами. Часто в метаболизировании лекарств участвуют оба процесса — образование синтетических комбинаций следует за изменением молекулы.

В процессе биотрансформации лекарственных молекул могут образоваться более сильнодействующие, одинаково действующие, различно действующие или неактивные метаболиты.

Азатиоприн (имуран) in vivo не действует в своей первичной химической форме. Иммуносупрессивный эффект азатиоприна обусловливается выделенными при его метаболическом расщеплени и в печени 6-меркаптопурином и другими метаболитами. Было обнаружено, что недостаточность почек не оказывает влияния на биологическую активность азатиоприна, однако, при тяжелых заболеваниях печени его активность резко падает. С другой стороны, развивающаяся иногда ранняя аплазия костного мозга объясняется замедлением метаболизма лекарства. Иначе говоря, в этом случае ускоренная биотрансформация приведет к более выраженному терапевтическому и более слабому токсическому эффекту. Это дает возможность предполагать, что вмешательство в метаболизм некоторых иммунносупрессивных (а также и других) лекарств могло бы улучшить их терапевтический индекс.

В конце концов, в результате ряда метаболических трансформаций организм в большинстве случаев ограничивает длительность действия лекарственных средств и освобождается от полученных метаболитов.

Скорость метаболических трансформаций лекарств и разных биологически активных метаболитов варьирует в широких границах в различных органах и тканевых структурах. Так, в тесной связи с реактивной характеристикой различных видов нейронов, моторных пластинок и висцеральных нервно-эффекторных синапсов скорость инактивирования ацетилхолина показывает большие различия: от менее одной миллисекунды до одной секунды и более.

Исследования биотрансформации лекарственных средств в последние годы показали, что несмотря на огромное разнообразие в химической структуре и в фармакологических свойствах различных лекарств, их метаболизирование в организме осуществляется по сравнительно небольшому числу энзимных реакций.

Энзимные системы, участвующие в биотрансформации лекарственных средств, находятся в различных тканях организма. В желудочнокишечном тракте они могут входить в состав пищеварительных соков, в стенках кишок или в наличной бактериальной флоре. Энзимы крови могут находиться в кровяных клетках или в плазме. Легкие, почки и нервная ткань тоже содержат энзимные системы, участвующие в метаболизме лекарств.

Основные процессы биотрансформации лекарственных средств, однако, осуществляются в печени и точнее — в микросомах клеток печени.

Когда введенное экзогенное средство является естественной компонентой организма, оно метаболизируется таким же способом, как и идентичная ему эндогенная субстанция.

Несмотря на факт, что большинство введенных лекарств являются чужими для организма соединениями, их биотрансформация осуществляется энзимными системами, которые во многих случаях участвуют в метаболизме и биологических продуктов.

Окисление, восстановление, гидролиз и реакция связывания являются основными реакциями осуществления биотрансформации лекарственных средств.

Ввиду того, что вопросы химической биотрансформации лекарств в организме являются предметом множества обзоров (116, 169, 170, 365, 381, 400, 435, 452, 673, 750) и конкретных исследований, которые в изобилии можно найти в специальной литературе, мы не будем здесь останавливаться на них.

Рассматривая вопросы фармакокинетики, всегда следует иметь ввиду, что для взаимодействия лекарства с реактивными структурами организма (что в подавляющем большинстве случаев определяет фармакологическое действие) значение имеет не использованная доза лекарства сама по себе и даже не общее количество распределенного в гуморальной среде, в клетках и в межклеточных тканевых элементах лекарства, а концентрация лекарства в микроразмерах биофазы, т. е. в той микросреде, где осуществляется непосредственный контакт лекарства с рецептором. Это объясняет исключительное значение кинетики лекарства для его действия. Но так как кинетика каждого фармакологического вещества определяется не только его свойствами, но и динамически изменяющимися условиями резорбции, распределения, экскреции и биотрансформации лекарства в организме, ясно, что существует настоящее единство между фармакологическим агентом и организмом. Это единство становится еще более очевидным, если учесть факт, что фармакологические агенты со своим влиянием на организм и на его различные биофизические и биохимические компоненты (мембраны, энзимы и пр.) сами вносят изменения в кинетику следующих доз или других, вводимых одновременно или позднее, лекарств.

Для иллюстрации приведем следующий пример (рис. 69 и 70).

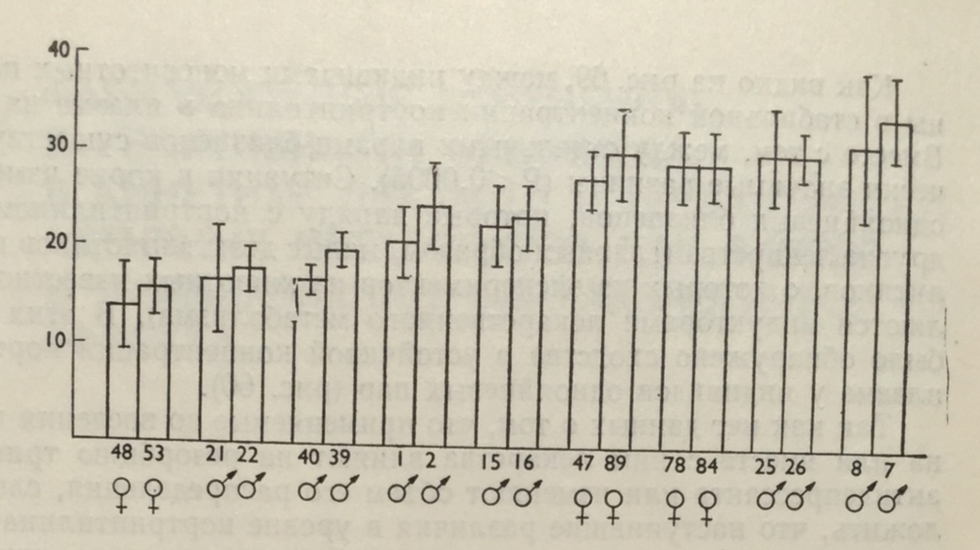


Рис. 69. Средняя концентрация нортриптилина в плазме, применяемого по 0,2 мг/кг перорально на 6-ой, 7-ой и 8-ой дни от начала введения у здоровых однояйцевых взрослых близнецов, не принимавших других лекарств *(Alexanderson и соавт.)*. По оси абсцисс — кодовые номера и пол; по оси ординат — нортриптилин в плазме (ммкг/мл).

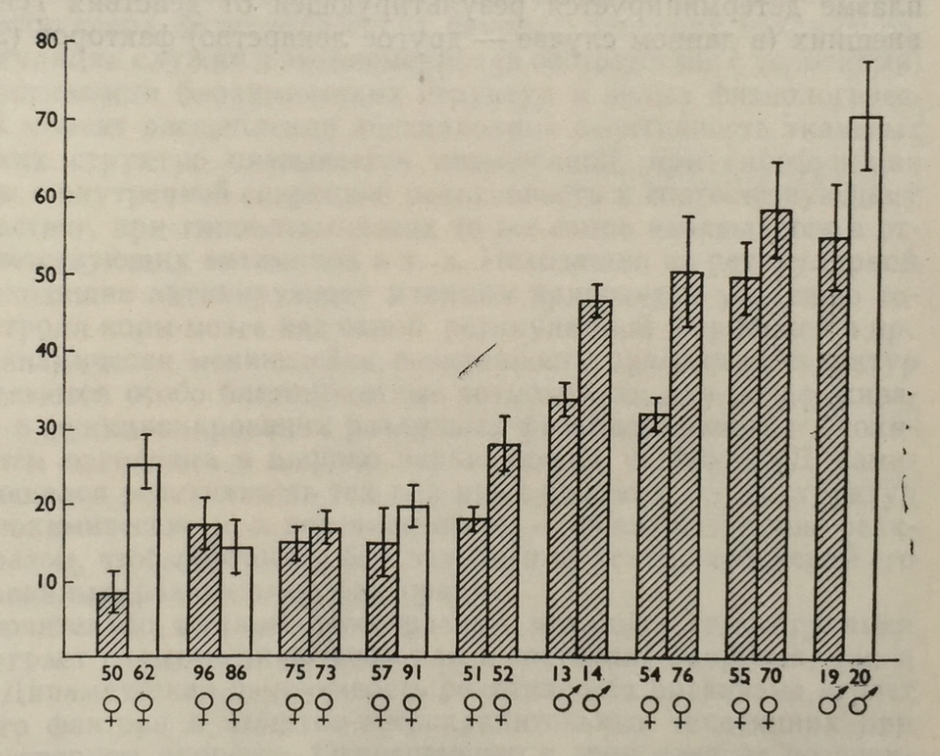


Рис. 70. Средняя концентрация нортриптилина в плазме, применяемого по 0,2 мг/кг перорально на 6-ой, 7-ой и 8-ой дни от начала введения у здоровых однояйцевых взрослых близнецов, принимавших и другие лекарства *(Alexanderson и соавт.)*. Заштрихованными столбцами — близнецы, принимавшие и другие лекарства; белыми столбцами — близнецы, непринимавшие других лекарств; по оси абсцисс — кодовые номера и пол; по оси ординат — нортриптилин в плазме (ммкг/мл).

Как видно на рис. 69, между индивидами монозиготных пар нет разницы в стабильной концентрации нортриптилина в плазме на шестой день. Вместе с тем, между отдельными парами близнецов существуют статистически значимые разницы ($P<0{,}0005$). Ситуация в корне изменяется у тех однояйцевых близнецов, которые наряду с нортриптилином получали и другие лекарства (главным образом, малые дозы гипнотиков и/или анксиолитиков, о которых из экспериментов на животных известно, что они являются индукторами лекарственного метаболизма). В этих условиях не было обнаружено сходства в устойчивой концентрации нортриптилина в плазме у индивидов однояйцевых пар (рис. 60).

Так как нет данных о том, что применяемые до введения нортриптилина или вместе с ним лекарства влияют на резорбцию трициклического антидепрессанта или изменяют объем его распределения, следует предположить, что наступившие различия в уровне нортриптилина в плазме отдельных пар близнецов являются результатом влияния микросомальных энзимов, метаболизирующих лекарства. Следовательно, если вариабельность концентрации нортриптилина в плазме у индивидов, которые не получали других лекарств, детерминирована генетически, то у индивидов, которые получали и другие лекарства, концентрация антидепрессанта в плазме детерминируется результирующей от действия генетических и внешних (в данном случае — другое лекарство) факторов (268, 707, 708).

ФАРМАКОГЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА, В КИНЕТИКЕ ЛЕКАРСТВ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ МЕТАБОЛИТОВ КАК ФАКТОР В ФОРМИРОВАНИИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА

Богатый фактический, экспериментальный и клинический материал убедительно показывает, что организм располагает большим числом точно действующих физиологических саморегулирующих механизмов. Целям саморегуляции служит и закономерное (в соответствие с условиями) изменение реактивности биохимических структур и целых физиологических систем. В момент расщепления ацетилхолина реактивность тканевых холинергических структур оказывается повышенной, при гипофункции данной железы с внутренней секрецией реактивность к соответствующему гормону возрастает, при гиповитаминозах то же самое наблюдается в отношение соответствующих витаминов и т. д. Исходящие из ретикулярной формации восходящие активирующие влияния приводят к усилению тонического контроля коры мозга над самой ретикулярной формацией и пр.

По ходу динамически меняющейся реактивности различных структур организма создаются особо благоприятные возможности для поддерживания гармонии в функционировании различных физиологических и биохимических систем организма в широко варьирующих условиях. Динамически изменяющаяся реактивность тех или иных биохимических структур моделирует биохимические и, в конечном счете, — физиологические реакции таким образом, чтобы организм был защищен от резких изменений его функций, вызванных различными факторами.

Этот исключительно важный своеобразный механизм саморегуляции в организме играет существенную роль как в состоянии здоровья, так и при болезни. Динамическая изменчивость реактивности организма играет роль основного фактора в защитно-предохранительных тенденциях при любом болезнетворном процессе. Одновременно с этим следует подчеркнуть, что нередко одним из наиболее уязвимых звеньев в организме при патологических условиях являются именно обусловливающие наступление изменений как в нервной, так и вообще в тканевой реактивности, тонкие физиологические механизмы.

Очевидно, что динамически изменяющаяся реактивность организма окажет сильное влияние как на кинетику, так и на действие и эффекты лекарств. Но, как уже было отчасти изложено в предшествующих главах, сами лекарства изменяют как реактивность, так и ход этих процессов,

которые определяют кинетику лекарств в организме. Ввиду этого фармакологические вещества следует рассматривать и изучать не только как факторы, способные изменять в том или ином направлении функции организма (т. е. в фармакодинамическом аспекте), но и как средства, которые даже не вызывая непосредственно манифестирующихся эффектов, могут таким образом изменить реактивность различных биологических структур или организма в целом, что эффект от последующего (или одновременного) воздействия того же или другого фармакологического (и вообще биологически активного) фактора может оказаться существенно измененным.

При многократном применении одного лекарства возможно, чтобы эффект каждой последующей дозы оставался неизменным. Однако, во многих случаях наблюдаются количественные изменения, которые могут выразиться в усиление эффекта последующих доз, что обусловливается или накоплением активного вещества, или кумулированием эффектов, или повышением реактивности взаимодействующих с лекарством тканевых структур.

Количественные изменения могут выражаться, однако, и в ослаблении эффектов от последующих доз, что проявляется в так называемом привыкании или толерантности к лекарствам (об острой форме которой имеется понятие тахифилаксии). К некоторым лекарствам и ядам с действием исключительно на центральную нервную систему развивается зависимость. Существуют и случаи, когда предшествующие дозы данного лекарства детерминируют качественные изменения в эффекте последующих доз — сенсибилизация (аллергия).

ПРИВЫКАНИЕ К ЛЕКАРСТВАМ

Развитие толерантности к лекарствам может обусловливаться различными причинами.

При привыкании к принятию As_2O_3 в пульверизованной форме перорально, причиной, очевидно, является не общеклеточный (привыкания к парэнтеральному приему As_2O_3 не развивается), а локальный процесс. По-видимому, слизистая желудочно-кишечного тракта, вследствие воспалительного и некротизирующего действия мышьяка, претерпевает морфологические изменения, которые приводят к снижению количества секреции. Так как для растворения порошка мышьяка необходимы большие количества щелочного раствора, можно понять хроническое привыкание к пероральному приему мышьяка в твердой форме.

И другие пути применения вызывают аналогичные процессы, которые могут детерминировать ограничение резорбции. Раздражающие газы, такие как O_3, NO_2, $COCl_2$, SO_2, при ингаляции в нелетальных дозах вызывают воспалительно-эдематозную реакцию альвеолярно-капиллярного барьера. Путь до капиллярного просвета удлиняется и ввиду этого при следующих вдыханиях в единицу времени резорбируется меньшее количество раздражающего газа, его токсичность снижается (696).

Одной из самых частых причин снижения эффекта следующих доз является свойство многих лекарств действовать в качестве индукторов метаболизирующих лекарства микросомальных энзимов печени. Ввиду того,

что, как это уже было показано в одной из предшествующих глав, метаболизирующие лекарства энзимы в большой степени неспецифические, данное индуцирующее вещество может усилить биотрансформацию не только последующих доз этого вещества, но и множества других веществ. Вызванное посредством энзимных индукторов хроническое привыкание после прекращения приема лекарства может продолжаться в течение различного периода времени. У мышей нормализация наступает за 2—4 недели, тогда как у собак явления привыкания можно наблюдать и через 2—4 месяца (674).

Наряду с известными фармакологическими веществами — подчеркнутыми микросомальными индукторами (барбитураты, глутетимид, мепробамат, фенилбутазон, толбутамид и пр.), о которых уже говорилось, непрерывно растет число сообщений о микросомальных индуцирующих свойствах и других фармакологических веществ.

У мышей, которым два раза в сутки в течение 3 последовательных дней вводили интраперитонеально по 100 мг/кг веса спиронолактона, обнаружено, что метаболизм гексобарбитала in vivo и in vitro ускоряется в 1,5—2 раза. Соответствующим образом и наркоз укорачивался в 7 раз. Причиной этого эффекта является активирующее действие спиронолактона на метаболизирующие лекарство энзимные системы микросом печени (437).

Параллельно с возрастающей энзимной индукцией протекает и уменьшение до исчезновения побочных и токсических эффектов, наблюдаемых после введения первых доз. Этим объясняется, почему некоторые авторы (389) получают экспериментальные язвы желудка уже после суточного применения фенилбутазона (бутадиона), тогда как другие (308) не успевают получить язвы желудка у крысы после 30-суточного применения этого фармакологического вещества.

Вместе с тем, следует подчеркнуть большие различия во времени, которое необходимо для проявления стимулирования собственного метаболизма для различных лекарств. Фенилбутазон и толбутамид являются быстрыми стимуляторами собственного метаболизма у собаки, тогда как пробенецид требует по крайней мере 3 недель для появления заметного эффекта.

Не всегда, однако, энзимная индукция приводит к ослабеванию эффекта лекарств, метаболизированных индуцированными энзимами. Некоторые лекарства метаболически активируются до токсических метаболитов. Так, фторенилацетамид метаболизируется в активный карциноген N-гидроксифторенилацетамид у крысы, хомячка и у кошки (783, 784). Следовательно, введение этим животным лекарства, которые повышают N-гидроксилирование этого соединения, может повысить его карциногенность.

Однако, причины развития толерантности к полному эффекту или к некоторым элементам эффекта лекарств могут быть и другими.

Ряд авторов сообщает о развитии толерантности к фосфорорганическим соединениям с антихолинэстеразным действием. По мнению некоторых (324, 648, 649) авторов, толерантность к фосфорорганическим соединениям может обусловливаться снижением чувствительности холинергических рецепторов или других постсинаптических систем.

Для выяснения возможных механизмов развития привыкания к трифтазину (трифлуперазину) *А. В. Вальдман* и *М. Н. Лебедева* (18) исследовали изменение уровня ка-

16 Лекарство, организм

техоламинов в стволе мозга при длительном введении трифтазина (опыты на крысах с использованием условно-оборонительного теста). При ежедневном подкожном введении трифтазина в течение 3 месяцев уровень норадреналина в стволе мозга после начального понижения к концу второй недели быстро повысился, однако признаков привыкания (по поведенческому тесту) в этот период не наблюдали. Полное восстановление содержания катехоламинов, которое совпадало с развитием привыкания (по данным условно-рефлекторного теста), наступало через 3 месяца. Считается, что быстрое повышение уровня норадреналина в первые две недели хронического эксперимента связано с восстановлением его устойчивых фракций. Седативный эффект трифтазина можно связать с влиянием неустойчивых фракций норадреналина, восстановление которых совпадает с развитием толерантности к трифтазину (по условно-рефлекторному тесту) (18).

Заслуживает упомянуть и явление так называемой о с т р о й т о л е р а н т н о с т и. Острой толерантностью называют адаптацию центральной нервной системы к действию наркотиков, развивающуюся уже после разового введения препарата. Острая толерантность проявляется в том, что при увеличении концентрации препарата в крови в результате, например, повышения дозы или длительного вливания, глубина действия остается неизменной. Острая толерантность проявляется и в укорачивании длительности действия повторной дозы препарата, введенной не позднее, чем через 24 часа. Острую толерантность наблюдали для различных барбитуратов — тиопентала, пентобарбитала, циклобарбитала, барбитала, фенобарбитала и пр.

Основной причиной развития острой толерантности считают повышение сопротивляемости клеток центральной нервной системы к действию соответствующего барбитурата. С другой стороны, развитие этого вида толерантности связывают и с ускорением процесса элиминирования вследствие быстро проявляющегося активирующего действия барбитурата на метаболизирующие энзимы в микросомах печени.

Однако, для развития как острой, так и толерантности вообще, можно учитывать и другие механизмы.

В экспериментах *B. M. Cox* и *O. M. Osman* (364) при длительном вливании морфина в дозе 7,5 мг/кг/час наступает понижение чувствительности (болевой тест с прижиманием хвоста). Анальгетическое действие морфина достигает максимума через 2—3 часа. Далее, несмотря на продолжение вливания морфина, чувствительность восстанавливает свое исходное значение, что оценивается авторами как выражение развитой толерантности к морфину. Исследован ряд соединений, обладающих способностью ингибировать синтез РНК и белков, на их влияние на развитие толерантности к морфину. Актиномицин D, 6-меркаптопурин и 5-фторурацил замедляют наступление толерантности к морфину в дозах, ингибирующих инкорпорирование оротиновых кислот в РНК мозга. Циклогексимид и пуромицин также снижают толерантность к морфину и одновременно с этим четко уменьшают инкорпорирование лизина в белок мозга. Большие дозы циклогексимида очетливо уменьшают и инкорпорирование оротиновой кислоты при синтезе РНК.

Полученные результаты поддерживают гипотезу о том, что синтез РНК и белков играет важную роль в развитии толерантности к морфину у крысы.

Эти данные поддерживают предложенную *H. O. Collier* (365) гипотезу взаимодействии морфина с двумя видами рецепторов: фармакодинамически активными, взаимодействие с которыми обусловливает морфиновый

эффект, и тихими рецепторами, которые только связывают морфин и таким образом уменьшают эффект от введенной дозы. Индукция тихих рецепторов (которая будет связана с усиленным синтезом белков, аналогично тому, что наступает при индукции микросомальных энзимов) будет детерминировать исключение бо́льшего процента введенного количества морфина из взаимодействия с активными рецепторами. Это уменьшение удельной доли морфина, взаимодействующей с активными рецепторами, может объяснить развитие толерантности к морфину. Такое индуцирующее влияние морфина на тихие рецепторы при его многократном применении можно рассматривать как типичный процесс адаптации. Ингибирование синтеза белков, которое приводит к невозможности индуцировать тихие рецепторы, препятствует возможности развития и толерантности к морфину.

Другим явлением, которое можно наблюдать при многократном введении одного лекарства, является так называемое аутоингибирование. Аутоингибирование хорошо известно в энзимологии, где его называют еще ингибированием субстрата. Оно вызывается тем, что при высоких концентрациях субстрата комплекс энзим — субстрат связывает еще одну или более молекул субстрата, причем этот новый „перегруженный“ комплекс субстрат — энзим уже неактивен или менее активен.

В принципе подобный аутоингибиционный механизм возможен и для фармакологических веществ. Если комплекс „рецептор—фармакон“ активен, т. е. индуцирует стимул к эффекторной системе, то „перегруженный“ комплекс рецептора двумя или более молекулами фармакологического вещества может оказаться фармакодинамически неэффективным. Тогда кривые „доза — действие“ приобретают вид параболы. Однако, причины для возникновения аутоингибирования при больших количествах фармакологического вещества могут быть и иными. Фармакологическое вещество в больших концентрациях может оказывать прямое влияние на эффекторную систему (неспецифическое повреждение). В высоких концентрациях фармакологическое вещество может взаимодействовать и с другими рецепторами, эффекторные системы которых могут находиться в антагонистических взаимоотношениях с эффекторной системой первого рецептора, и т. п.

Приведем пример с возможными интерпретациями эффекта аутоингибирования. В сверхмаксимальных концентрациях серотонин расслабляет гладкую мускулатуру fundus желудка крысы, но только в условиях наличного максимального сокращения, вызванного предварительным введением нарастающих концентраций серотонина. Кривая „логарифм концентрации — эффект серотонина“ приобретает параболическую форму. При этом следует отметить, что при воздействии серотонина на мышечную полоску, находящуюся в состоянии максимального сокращения, вызванного действием ацетилхолина, такое расслабление не наступает.

На гладкомышечных полосках желудка крысы *И. И. Абрамец, И. В. Комиссаров* и *И. М. Самойлович* (1) воспроизводили кривые „концентрация — эффект“ серотонина при различных значениях pH Tyrode (от 6,0 до 10,0). В обычном Tyrode (pH=8,0) максимальное сокращение получалось при концентрации 10^{-5}М. При более высоких концентрациях серотонин вызывал расслабление. По мнению этих авторов, это расслабление не связано с освобождением катехоламина, так как форма кривых оста-

валась неизменной при ее воспроизведении в присутствии кокаина ($3 \cdot 10^{-6}$ M), морфина ($2{,}6 \cdot 10^{-8}$ M) и на полосках желудка крыс, которые предварительно получали резерпин. *И. И. Абрамец и соавт.* считают, что это расслабление, как и сокращение обусловлены прямым действием серотонина на гладкие мышцы или, конкретнее, — на серотониновые D-рецепторы, т. к. форма кривых не изменялась при воспроизведении при низкой температуре, когда нервные элементы гладких мышц парализуются.

По мнению *J. Offermeier* (598), аутоингибирование сократительного эффекта серотонина является результатом его α-адреноэффекта. Основание для этого объяснения он видит в том, что α-адренолитик пипероксан отчасти предупреждает ингибирующий эффект высоких доз серотонина. Следует отметить, однако, что другие, более сильные адренолитики, как, например, фентоламин, не снимают угнетающего эффекта высоких концентраций серотонина.

Расслабление, которое наблюдается при высоких концентрациях серотонина и только на фоне наличного серотонинового сокращения, может быть следствием бимолекулярного взаимодействия серотонина с D-рецепторами гладких мышц, протекающего по типу неконкурентного аутоантагонизма (1).

Серотонин вызывает сокращение при образовании активного комплекса с D-рецепторами: $R+A=RA$ (R — рецептор, A — агонист). При сверхвысоких концентрациях серотонина возможно присоединение второй молекулы амина к рецептору: $RA+A=RA_2$, причем образование такого неактивного комплекса сопровождается уменьшением эффекта.

Зная, что константы ионизации (pKa) фенольной гидроксильной и амино-группы серотонина равны соответственно 7,8 и 9,9, можно оценить роль этих групп в обеспечении взаимодействия серотонина с D-рецепторами при изучении эффектов амина при различных значениях pH.

В условиях экспериментов, которые провели *И. И. Абрамец и соавт.*, оказалось, что при pH 6,0—9,0 максимальное сокращение под действием серотонина в условиях опыта в среднем составляет 46,8—28,6 мм тогда, когда при pH 10,0 оно не превышает 7 мм. Следовательно, снижение степени ионизации амино-группы снижает сократительный эффект серотонина. Максимум кривых „концентрация — эффект" при pH 8,0 сдвигается в сторону меньших концентраций, что показывает, что ионизация гидроксильной группы имеет известное значение для сократительного действия серотонина, т. к. при pH 8,0 ионизация гидроксильной группы повышается (pKa=7,8). С другой стороны, расслабление гладкомышечного препарата возникает тем легче и при тем меньших концентрациях, чем pH Tyrode выше. Следовательно, чем выше ионизация фенольной гидроксильной группы, тем легче осуществляется присоединение второй молекулы серотонина к D-рецептору и образование неактивного комплекса RA_2. Полученные результаты обусловлены неспецифическим влиянием реакции среды, т. к. в аналогичных экспериментальных условиях изменения pH не оказывали влияния на положение и форму кривой „логарифм концентрации — эффект ацетилхолина" и вызывали противоположные, по сравнению с серотонином, изменения кривой норадреналина.

Приведенные данные позволяют допустить существование в структуре D-рецепторов анионного (для взаимодействия с ионизированной амино-группой) и катионного (для взаимодействия с ионизированной гидроксиль-

ной группой серотонина) центров. Они не исключают возможного значения некоторых функциональных групп (OH, SH, NH_2), способных образовывать водородную связь с индоловым азотом серотонина.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ

Успехи химии и биологических наук привели к лавинообразному увеличению числа фармацевтических препаратов. Наряду с этим создаваемые ежегодно новые и все более активные лекарственные средства являются главным фактором для все более короткой „жизни" лекарств. Эта исключительная динамичность в области фармакотерапии в значительной степени затруднила исчерпывающее изучение целостной фармакодинамики новых лекарств и присущих им побочных явлений. Совершенно ясно почему — исчерпывающие знания о лекарствах можно получить только на основе длительного прослеживания их эффектов на весьма различно реагирующих индивидах сложной человеческой популяции. При этом следует учитывать, что именно новые препараты, большинству которых присуще глубокое воздействие на метаболизм, на основные клеточные и субклеточные структуры, наряду со значительно расширяющейся терапевтической перспективой, таят и несомненно бо̀льший риск для больных (163, 395, 467, 492, 733).

Хорошо известно, что каждое лекарство несет в себе угрозу для больного. По сути дела, фармакотерапия является постоянным, так сказать рассчитанным риском, осознанной оценкой опасности лекарства для больного при сопоставлении с тяжестью его заболевания.

Среди широкой гаммы опасностей, с которыми связано массовое использование лекарств, одним из неуловимо прокрадывающихся серьезных бедствий для современного человечества является ежедневно возрастающее число людей, для которых регулярный прием того или иного лекарства — почти без исключения, нейротропного действия — стал жизненной необходимостью. Число таких людей в некоторых странах за последние годы достигло таких величин, что проблема лекарственной зависимости перерастает в первостепенную социальную проблему.

Для иллюстрирования значимости этой проблемы мы позволим себе привести некоторые данные, имеющие отношение к вопросу о наркомании, частному случаю проблемы лекарственной зависимости.

Необходимость в кокаине в мировой медицинской практике снизилась (ввиду создания множества новых синтетических локальных анестетиков) с 3600 кг в 1936 г. на 1354 кг в 1964 г. Наряду с этим в 1964 г. в Боливии и Перу было получено 10 000 тона листьев кока, а только в США было изъято 23,5 кг кокаина, предназначенного на удовлетворение потребностей наркоманов. В 1963 г. в Ираке конфисковали 14 000 кг опиума, а в 1964 г. конфискованный контрабандно импортируемый опиум в Иране достиг внушительного количества — 13 604 кг. Если учесть, что при осторожном расчете конфискация составляет не более 10% контрабандного импорта, можно представить себе масштабы наркомании в этих странах. По неполным данным незаконное производство опиума в мире превышает 200 000 кг

в год. В 1964 г. количество изъятой индийской конопли (марихуана, Cannabis) и ее продукта гашиша (продукты, практически неприменяемые в современной терапии) достигло поразительной цифры 457 000 кг по сравнению с 293 000 кг в 1963 г. Вычислено, что приблизительно 20 милионов человек в США изредка курят марихуану, а 500 000 являются регулярными курильщиками (459). В Великобритании, где вопросы, связанные с правом на сохранение амфетаминов, урегулированы законодательным актом, только в 1965 г. было издано 600 приговоров за незаконное сохранение амфетаминов. Самой крупной и лучше всего документированной эпидемией в истории злоупотребления лекарствами была метамфетаминовая эпидемия в Японии, которая длилась 12 лет — с 1945 по 1956 гг. В 1954 г. было обнаружено, что 2 млн японцев злоупотребляют внутривенным введением амфетамина (699). Годовые расходы на борьбу с наркоманией только в США превышают 500 млн долларов. И, наконец, особенно важно знать, что все снотворные средства, множество анальгетиков, также как и большинство седативных и психофармакологических средств нужно рассматривать как потенциальные средства к пристрастию. Это их свойство усиливается, когда их назначают в виде комбинированных препаратов (*P. G. Waser* — 776). И при оценке причин огромного потребления препаратов этой группы нужно иметь ввиду, что положительно не на последнем месте стоит пристрастие большого контингента людей к тому или иному из этих препаратов.

Перед тем, как перейти к рассмотрению некоторых важных сторон проблемы лекарственной зависимости, уместно затронуть некоторые вопросы терминологии. Ввиду действительно существующих общих элементов не только в обычной речи, но даже и в языке специалистов, часто отсутствует четкая граница между терминами „наркомания", „пристрастие", „привыкание", „злоупотребление" лекарствами. Нередко, причем во многих случаях неуместно, один термин заменяет другой.

J. E. Staehelin (714) определяет следующим образом понятие „пристрастие": „В основе каждого пристрастия лежит потребность, которая в конце концов становится безудержной, в изменении настроения в смысле успокоения и приятного расслабления, разрядки и облегчения, повышения работоспособности и жизненных сил, стремление снять боль, желание опьянения и легкого упоения".

В области лекарственной терапии можно сказать, что когда одно лекарство применяется уже не в соответствии с целями его предназначения, и когда оно становится самоцелью, налицо начало пристрастия.

Так в начале гипнотические средства используют как снотворные. Однако позднее они уже не служат этой цели, в являются эйфорической вуалью для прикрытия связанных с переживанием страха напряженностью, досадной неудовлетворенностью, чувством неуравновешенности. У таких людей развивается неутолимая жажда к гипнотическим средствам, доза которых непрерывно растет. Наблюдаемое у некоторых лиц превращение действия некоторых снотворных средств в преимущественно эйфорическое и на вид повышающее работоспособность, позволяет понять, почему некоторые алкоголики при полном или частичном отказе от алкоголя переходят к барбитуратам. Любое длительное применение снотворных средств следует рассматривать как сомнение на пристрастие.

Часто в качестве критерия разграничения „наркомании", соотв. „пристрастия" от „привыкания" указывают на возможность „самоуправления".

Однако, трудность применения такого критерия совсем очевидна, если учесть сколь неопределимы границы между все еще самоуправляемым привыканием и трудным, вплоть до невозможности самоуправления поведением, при пристрастии.

Учитывая эти и ряд других терминологических трудностей, а также принимая во внимание факт, что в основе всех явлений, обобщенных в вышеперечисленных понятиях, лежит развитие лекарственной зависимости, эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предложили термин зависимость от лекарственных (соотв. токсических) средств*. В этой связи был предъявлен и ряд требований для серьезной разработки вопросов, возникающих при изучении этой крупной проблемы современной медицины.

В последнее время лекарственная зависимость дефинирована следующим образом (599):

„Психическое, а иногда и физическое состояние, которое является результатом взаимодействия между живым организмом и определенной субстанцией, которое (состояние) характеризуется изменением в поведении и другими реакциями, включающими всегда вынужденное желание принимать эту субстанцию длительное время или периодически, для того, чтобы снова добиться его психического эффекта и иногда для того, чтобы избегнуть плохого состояния от его лишения. Это состояние может сопровождаться развитием толерантности к субстанции или не сопровождаться. Один и тот же индивид может развить зависимость к нескольким продуктам".

В этом определении прежде всего подчеркивается психический характер зависимости с присущим ему желанием, часто непреодолимым, снова и снова принимать данное вещество.

Первостепенное значение имеет свойство этих веществ (лекарственных средств) возбуждать приятные или необычайные ощущения.

Некоторые вещества вызывают и физическую зависимость, т. е. состояние адаптации, характеризующееся развитием тяжелых нарушений физического состояния при прекращении приема данного вещества или в тех случаях, когда его действие нейтрализуется действием какого-нибудь специфического антагониста. Эти нарушения (абстиненентный синдром) характеризуются рядом соматических признаков, специфических для каждого типа веществ. Введение препарата, вызывающего возникновение зависимости, или любого другого препарата сходного фармакологического действия, облегчает состояние больного. При постоянном введении соответствующей дозы препарата не наблюдаются явные признаки физической зависимости.

При использовании некоторых средств развивается толерантность (привыкание), т. е. такое состояние адаптации, которое характеризуется понижением реакции на определенную дозу препарата и появлением необходимости в принятии повышенной дозы для достижения того же эффекта.

Так как существует множество лекарств, к которым развивается толерантность (привыкание), не сопровождаемая психической или физической

* Большинство определений, приводимых в этом разделе, и бо́льшая часть излагаемого фактического материала заимствованы из материалов ВОЗ и ООН (24, 25, 593, 594, 599).

зависимостью, при нынешнем уровне наших знаний следует разграничивать толерантность от зависимости.

Когда речь идет о развитии лекарственной зависимости, абсолютно необходимо определить тип этой зависимости. Отличительные черты главных типов зависимости следующие:

При морфиновом типе налицо полная триада, характеризующая лекарственную зависимость: психическая зависимость, физическая зависимость и толерантность (привыкание). Налицо выраженный абстинентный синдром.

При барбитуратно-алкогольном типе также имеется полная триада. Здесь также наблюдается выраженный абстинентный синдром, который по своей клинической картине, однако, существенно отличается от морфинового.

При амфетаминовом типе существование физической зависимости спорно. Действительно, отказ от амфетамина приводит к состоянию глубокой депрессии не только психического, но и физического характера. Некоторые авторы считают это аргументом в пользу развития и физической зависимости от амфетамина. По мнению других, физическая слабость является выражением только проявления хронического утомления, замаскированного употреблением амфетамина. При этом типе зависимости имеется и толерантность.

Лизергаминовый тип зависимости протекат с наличием толерантности, однако в этом случае абстинентные явления полностью отсутствуют.

При кокаиновом типе существует только психическая зависимость. Значительные количества кокаина, принимаемые кокаиноманами в короткие интервалы, дают основание верить в наличие толерантности, однако скорость распада кокаина в организме говорит против такого предположения.

При зависимости типа Khat (Catha edulis Forssk — растение, культивируемое в Восточной Африке и на Аравийском полуострове; для жевания используют листья и нежные части растения; активное начало с фармакологической и химической точек зрения близко к амфетамину) и при типе Cannabis (марихуана) не наблюдается как физической зависимости, так и толерантности.

В настоящее время ведется широкая дискуссия по вопросу о развитии зависимости к галлюциногенным веществам. К этой группе относят ся LSD (диэтиламид лизергиновой кислоты), Ololiuqui (семена некоторых видов лиан, таких как Rivea carymbosa и Ipomea violacea, активным компонентом которых является амид лизергиновой и изолизергиновой кислот), Psylocybin (производное индола, извлекаемое из грибков Psylocybe mexicana), порошок Nopo или Cohoda (продукт Piptadenia peregrina, с содержанием диметилтриптамина и буфотенина), Epena (кора растения, содержащего моно- и диметилтриптамин), диметилтриптамин, мескалин и другие производные фенилэтиламина.

Видимо, употребление большинства этих галлюциногенных веществ не приводит к развитию зависимости. При приеме LSD и псилоцибина привыкание развивается быстро и также быстро исчезает. Привыкание к мескалину развивается медленнее. Лица, толерантные к одному из этих трех видов, развивают перекрестное привыкание и к остальным двум. Психи-

ческая зависимость, если она вообще развивается, варьирует в зависимости от использованного вещества, однако обычно не является сильной. Физической зависимости при этом не наблюдается (467).

Так как вопросы развития зависимости от лекарств (и ядов) и вопросы развития привыкания к ним имеют исключительное практическое значение, было очень важно создать методики, посредством которых можно обнаруживать возможное наличие этих свойств у новых лекарственных препаратов.

Имея ввиду ограничения при проведении опытов на людях, было уделено очень большое внимание разработке методов, позволяющих использовать животных. Специальные научные группы по линии ВОЗ в течение ряда лет занимались этими вопросами. Несмотря на различия в действии лекарственных препаратов при их применении на различных видах животных и на возникающие в этой связи трудности использования данных, все-таки считается, что опыты на животных по крайней мере в некоторых случаях могут иметь значение предварительной оценки возможного эффекта у человека.

Некоторые из методов определения зависимости, вызванной **веществами морфиноподобного действия**, на которых остановились научные группы из ВОЗ, следующие: обнаружено, что для ряда веществ морфиноподобного действия существует корреляция между значениями индекса Штрауба у мышей и способностью вызывать зависимость у человека. (Индекс Штрауба представляет собой соотношение летальной дозы и дозы морфина или морфиноподобного вещества, которая вызывает выпрямление хвоста мыши, т. е. LD_{50}, разделенная на ED_{50}.) Подобную зависимость наблюдают и в отношение значений, характеризующих отношение летальности к анальгетическому действию (LD_{50}/ED_{50}.) Следует отметить, однако, что число лекарственных средств, изученных по этим методам, недостаточно для принятия твердого решения относительно их значения. Кроме того, выяснилось, что, например, индекс Штрауба для апоморфина очень высок, а опыты на обезьянах и людях показали, что апоморфин не вызывает физической зависимости.

В опытах на крысах было показано, что разовая доза вещества морфиноподобного действия может вызвать у крыс характерный фармакодинамический эффект, который можно снять аллилнорморфином. Считается, что проявление характерного антагонизма аллилнорморфина может служить предварительным критерием для предположения морфиноподобных свойств у изучаемого вещества.

При многократном введении крысам веществ морфиноподобного действия закономерно развивается физическая зависимость и привыкание (привыкание развивается, например, в отношение такого показателя, как изменение ректальной температуры). Симптомы абстиненции, появляющиеся или при прекращении введения препарата, или под воздействием специфического антагониста, также отчетливы. Наблюдается и перекрестное привыкание к различным веществам морфиноподобного действия. Научная группа ВОЗ считает, что крысы особенно подходящи как для оценки анальгетических свойств препаратов морфиноподобного действия, так и для первичной оценки способности этих соединений вызывать физическую зависимость.

В настоящее время общепринято использование морфинозависимых животных для предвидения возможности развития у человека зависимости к анальгетическим лекарствам. Один из методов получения морфинозависимых животных состоит во введении морфина 3—4 раза в день в течение нескольких недель (468, 700). Качество нового лекарства развивать зависимость оценивается по степени, в которой оно в состояни предотвратить симптомы, развивающиеся после прекращения введения морфина. Более удобными являются методы (565, 781), при которых мышам имплантируют под кожу пелеты из морфиновой базы; таким образом обеспечивается непрерывная резорбция морфина. Недостатком этой методики является то, что для вызывания абстинентных явлений необходимо эксцизирование пелет или применение какого-нибудь антагониста опия.

P. G. Goode (453) предлагает новый метод, при котором используется подкожно имплантированный резервуар (силиконовая трубка длиной 3 см). Один конец трубки закрыт мембраной из целлофана, что позволяет медленную диффузию лекарства наружу. Раствор лекарства наполняет трубку. В другой конец резервуара вводят две тонкие силиконовые трубки, через которые осуществляется наполнение и промывание резервуара. При ежедневном наполнении резервуара раствором морфина (30 мг/мл) уже через 9 дней при прекращении наркотика наблюдаются типические явления абстиненции. Метод позволяет совершенно легко заменять морфин другим анальгетиком.

Продолжительное внутривенное введение морфина собакам в течение нескольких часов с постоянной скоростью вызывает четкое развитие привыкания к его депрессивному действию. Если через несколько часов ввести аллилнорморфин, то у собаки наблюдается состояние, сходное с синдромом абстиненции, вызванным аллилнорморфином у хронически морфинизированного животного.

При длительном ежедневном введении морфина и морфиноподобных веществ собакам весьма быстро развивается привыкание и физическая зависимость. После введения аллилнорморфина, а также после внезапного прекращения ввдения морфина, соотв. вещества морфиноподобного действия, закономерно проявляется характерный синдром абстиненции. Эксперименты показали, что подобные явления наблюдаются при использовании множества веществ морфиноподобного действия при хорошей корреляции с полученными у человека результатами.

Принципы, на основе которых определяется развитие физической зависимости у обезьяны и у человека, одинаковы (в отличие от человека, морфин и морфиноподобные вещества вызывают у обезьяны расширения зрачка). Морфиноподобные вещества угнетают симптомы абстиненции, наступающие при внезапном прекращении введения морфина обезьянам с развитой морфиновой зависимостью; при продолжительном введении нарастающих доз морфиноподобные вещества приводят к развитию привыкания и характерной физической зависимости, причем наблюдаемый синдром абстиненции подобен синдрому, наблюдаемому у человека (обезьяны особенно чувствительны к веществам петидинового ряда, причем, по сравнению с человеком, реагируют более слабо на вещества, относящиеся к группе бензоморфанов).

Попытки разработать качественно новые методы определения развития физической зависимости (на изолированных органах, тканевых культурах, по наступающим из-

менениям в метаболизме катехоламинов, по изменениям в секреции кортикостероидов) до сих пор не дали практически применяемых результатов. С теоретической точки зрения, однако, исключительный интерес имеют первые результаты, полученные с помощью этих методик.

Было показано, что морфин оказывает стимулирующее действие на изолированное предсердие морской свинки, если животные предварительно привыкли к морфину; удаление морфина из перфузионной жидкости приводило к торможению сердечной деятельности (по K. Greeff — 457). В опытах на тканевых культурах, у которых было создано привыкание к морфину, лишение морфина приводило к задержке роста, а в некоторых случаях — даже к гибели культуры (по K. Greeff — 457). Подобные эксперименты показывают, что зависимость к лекарственным средствам может развиваться на уровне отдельных клеток, иначе говоря — в основе развития зависимости лежит участие клеточного обмена веществ.

Что касается области разработки *тестов для определения психической зависимости* в экспериментах на животных, то здесь мы делаем только первые шаги. Особенно перспективными следует считать усилия, направленные на разработку методик, позволяющих животным (крысам и обезьянам) самостоятельно регулировать введение испытуемых веществ. Несмотря на то, что разработка таких методов связана с большими техническими трудностями, без сомнения, они дадут множество ценных данных о развитии как физической, так и психической зависимости.

В норме, если крысе предложить морфиновый раствор вместо воды, крыса не пьет его, ввиду горького и неприятного вкуса. Если, однако, крысам вводить в течение 25 дней морфин и затем внезапно прекратить инъекции, наступают явления абстиненции. Если уже теперь, после суточной жажды, крысам дать раствор морфина, то они начинают пить охотно, причем и в дальнейшем, и при наличии чистой воды они предпочитают пить раствор морфина.

Недостатком методик, при которых для аутовведения фармакологического вещества используется питьевая вода, является то, что большинство этих веществ в необходимых концентрациях имеют неприятный запах или вкус, а на количество принимаемой жидкости влияет жажда животного и ряд экспериментальных условий. Вот почему были предложены и другие технические подходы, на первом месте—аутоинъекции (интрагастральные или внутривенные) у обезьяны (380) и у крысы. Аутоинъецирование осуществляется с помощью инфузионного насоса, которого приводит в действие нажатие животного на рычаг. В подготовительном периоде устанавливается частота аутоинъецирования, обусловленная „любопытством" животного. На этом этапе аутоинъецированная жидкость является физиологическим раствором. Когда эта частота стабилизируется, ее принимают за основную частоту и начинают эксперимент, заменив физиологический раствор раствором исследуемого продукта. С помощью этой методики было исследовано развитие зависимости к большому числу лекарств (698, 797, 801, 802).

Разработана целая система методик для испытания развития как физической, так и психической зависимости в экспериментах на людях. Всемирная организация здравоохранения использует для проведения этих испытаний Центр по изучению наркомании в Лексингтоне, штат Кентукки, США. Новые лекарственные препараты, создаваемые в фармацевтических фирмах всего мира, о которых существует подозрение, что они могут привести к развитию лекарственной зависимости морфинового типа, после основного фармакологического исследования и при обнаружении несом-

ненной терапевтической активности, высылают в Комитет по изучению наркоманий и наркотических средств. Если Комитет подтвердит годность препаратов для испытания на людях, их высылают в Центр в Лексингтоне.

В Лексингтоне проводят 4 типа экспериментов: 1) эксперименты по выяснению действия разовой дозы; 2) эксперименты по замене морфина испытуемым препаратом у лиц, страдающими зависимостью морфинового типа; 3) непосредственные опыты по определению развития зависимости; 4) кратковременные тесты для выяснения предпочтения к тому или иному наркотику.

Исследования проводятся на здоровых добровольцах среди арестантов, которые долгое время страдают наркотической зависимостью того или иного типа. Подопытные лица не должны быть моложе 26 лет. Их выбирают среди преступников-рецидивистов, которых неоднократно привлекали к ответственности за преступления, несвязанные с употреблением наркотиков. Это преимущественно люди, которые поступали несколько раз на лечение в больницу Центра и у которых у всех без исключения сложился плохой прогноз.

Для принятия окончательного решения по результатам экспериментов в Лексингтонском Центре иногда приходится проводить исследования или непосредственной оценки развития привыкания и физической зависимости в клинических условиях. С этой целью подбирают больных, страдающих продолжительное время жестокими болями (например, неоперабельные больные со злокачественными опухолями), для облегчения которых необходимо введение анальгетиков морфинового типа. Эти исследования проводятся в условиях двойного слепого опыта.

Разработано множество тестов и для выяснения вопросов, связанных с развитием зависимости и привыкания к барбитуратам и к другим седативным веществам в опытах на животных и на людях; разрабатываются эти вопросы в отношение также стимуляторов амфетаминоподобного действия, галлюциногенов (например, типа диэтиламида лизергиновой кислоты) и пр.

Мы позволим себе привести лишь несколько примеров, частично характеризующих наши возможности на сегодняшний день для проведения исследований в интересующем нас направлении в области групп снотворных и седативных лекарств.

При длительном введении седативных препаратов белым мышам наблюдается повышение пороговой дозы электрического тока, дозы кардиазола и других агентов, вызывающей судороги. Внезапное прекращение введения седативного препарата после 14-дневного применения приводит к прогрессирующему понижению вызывающей конвульсии пороговой дозы, причем интервал времени между моментом прекращения введения и началом понижения пороговой дозы неодинаков для различных исследованных препаратов. Например, для мепробамата этот интервал составлял 4 часа, для феногликодола — 12 часов. На основании результатов испытания ряда близких к барбитуратов препаратов был сделан вывод о том, что если при вышеописанных условиях наблюдаются изменения в пороговых конвульсогенных дозах, то вероятность того, что испытуемый препарат вызовет зависимость у человека, велика.

Для определения возможности данного соединения барбитуратного типа действия вызывать зависимость у человека использованы и другие

виды животных. Так при продолжительном введении собакам ежедневной дозы в 100 мг/кг натриевой соли веронала у животных развивается толерантность и зависимость. Через 20 часов после введения последней дозы собаки начинают проявлять слабые симптомы абстиненции; в дальнейшем интенсивность симптомов прогрессирует, достигая максимума через 72—96 часов, после чго есимптомы постепенно исчезают. Считают, что испытуемый препарат группы барбитуратов обладает способностью вызывать физическую зависимость, если введение подопытной собаке одной дозы этого препарата через 24 часа после внезапного прекращения введения натриевой соли веронала угнетает развитие синдрома абстиненции. На способность развития абстиненции указывает и появление типичного синдрома абстиненции при полном изъятии препарата после его применения взамен натриевой соли веронала. Особенно характерными тяжелыми симптомами абстиненции при барбитуратовой зависимости у собак являются: повышение телесной температуры (на 1,5—2°С), судороги, бредовое состояние.

Применяемый прямой метод для установления зависимости к морфиноподобным веществам можно использовать и для барбитуратов и других седативных средств. Таким образом обнаружено развитие зависимости к вероналу, мепробамату, глутетимиду (ноксирону).

Для определения развития зависимости к барбитуратам и другим седативным лекарствам предложены и методы испытания на людях. В этих экспериментах особенно убедительны явления абстиненции. Прекращение введения препарата этой группы в случае развитой зависимости к нему приводит к проявлению синдрома абстиненции, резко отличающегося от синдрома морфиновой абстиненции. Наиболее характерными для барбитуратного синдрома абстиненции являются: состояние тревоги, непроизвольные сокращения мышц, дрожь рук и пальцев при произвольных движениях, возрастающая слабость, головокружение, нарушения зрительного восприятия, тошнота, рвота, бессонница, сбавление веса, резкое понижение давления крови при любом изменении положения тела. Могут появиться и опасные симптомы: повышение температуры, эпилептиформные судороги, состояние бреда, напоминающее delirium tremens у алкоголиков.

Для поддерживания зависимости или для подавления симптомов абстиненции барбитураты, алкоголь и некоторые другие седативные вещества можно взаимозаменять. Подобная замена, однако, барбитуратов, алкоголя и седативных лекарств морфиноподобными препаратами и наоборот невозможно.

Так как разрабатывание методик выяснения возможности развития зависимости к другим группам лекарственных и токсических веществ начато только в последнее время и полученные результаты весьма скромны, мы не будем останавливаться больше на этих вопросах.

Все еще нерешенным остается вопрос о биохимических механизмах, которые лежат в основе развития лекарственной зависимости. Весьма заманчивой кажется предложенная *Goldstein и comp.* гипотеза (по K. Greeff — 457). В самых общих линиях эту гипотезу можно изложить следующим образом:

Многократное введение данного лекарства (или яда) вызывает вмешательство механизмов адаптации, что приводит к усиленному образованию энзима, биотрансформирующего лекарственное вещество (энзимная индук-

ция). Это приводит к ускоренному инактивированию лекарства в результате чего, для получения ожидаемого эффекта, дозу лекарства следует увеличить — развивается толерантность к лекарству (яду). Для сохранения гомеостаза в условиях усиленного образования энзима необходимо, чтобы избыток образованного энзима был подавлен. А, как известно, наиболее надежным ингибирующим энзимное образование фактором является избыток конечного продукта энзимной реакции (репрессорный эффект). И, так как количество конечного продукта находится в прямой зависимости от количества введенного лекарства, соотв. токсического вещества, для восстановления нарушенного гомеостаза необходимо введение все новых и все более увеличенных количеств лекарства или яда — привыкание к лекарству сочетается с лекарственной зависимостью. При внезапном прекращении введения лекарства создаются условия проявления неадекватно высокой активности производимого в больших количествах энзима, который уже не ингибируется, так как не вводятся новые дозы лекарства. Нужно думать, что несоразмерная активность избытка энзима является именно фактором или одним из факторов, лежащим в основе явлений абстиненции.

Эта попытка объяснения не исключает и других возможных механизмов, участвующих в развитии лекарственной зависимости и толерантности к лекарствам. Так, например, при развитии толерантности к лекарствам (и ядам) может действовать и ряд других факторов, имеющих различный удельный вес для различных веществ. Привыкание к лекарствам может быть обусловлено замедленной резорбцией в кишках, а также и замедленным поглощением тканями. Такая ситуация создается, когда лекарство или яд проникает в клетки при помощи активного транспортного механизма, а удаляется из клетки по механизму пассивной диффузии. В таких условиях, после того как концентрация данного вещества в клетке превысит данные границы, его активный транспорт угнетается и действует только пассивная диффузия из клетки наружу. Таким образом получается ингибирование резорбции и, следовательно, в таких случаях толерантность к данному лекарству является результатом того, что только часть последующих доз может проникнуть в клетки и оказать свое воздействие.

В иных случаях толерантность может обусловливаться постепенно развивающимся понижением чувствительности соответствующих специфических рецепторов или ускорением метаболизирования или выделением лекарства. Особенно большое значение имеет, однако, упомянутая уже индукция энзимов микросом печени, которые играют основную роль в биотрансформации путем окисления, ацетилирования, дезалкилирования и пр. проникших в организм химических инородных веществ. Этот механизм играет основную роль в развитии привыкания, например, к барбитуратам. Также путем энзимной индукции можно ускорить и некоторые, осуществляющиеся путем конъюгирования, виды инактивации. Так обстоит дело с развитием толерантности к небарбитуратовому гипнотическому средству глутетимиду (ноксирону), инактивирование которого происходит в печени посредством конъюгирования с глюкуроновой кислотой.

Основным недостатком этих гипотез для объяснения лекарственной зависимости является то, что в их основе лежит явление привыкания. А, как мы уже видели, лекарственная зависимость не обязательно связана с развитием толерантности и, с другой стороны, далеко не всегда развитие толерантности приводит к зависимости.

ТАХИФИЛАКСИЯ

Тахифилаксией называют интересное явление, выражающееся в ослаблении, исчезании или даже в обращении биологического эффекта при повторяющемся введении в короткие интервалы времени определенных биологически активных веществ. Это снижение эффектов специфично или близко к специфическому — тахифилаксию можно наблюдать и при последовательном применении двух веществ с близкой химической структурой или с одинаковым механизмом действия. В этих случаях мы говорим о „перекрестной тахифилаксии".

Если морских свинок экспонировать на действие серотониновой аэрозоли, то они получают тяжелые спазмы бронхов и впадают в астмоподобное состояние. Несмотря на дальнейшую ингаляцию, животные быстро идут на восстановление — развивается острое привыкание (477). При длительной инфузии норадреналина его прессорное действие постепенно понижается (по 696). Тахифилаксию можно наблюдать и в опытах на изолированных органах. Так, если к раствору Tyrode в опытах на изолированном предсердии морской свинки прибавить первитин (метамфетамин), то наблюдается отчетливое повышение силы сокращений. Однако, через 2 или 3 опыта, действие первитина уменьшается и в конце полностью исчезает.

Тахифилаксия наблюдается главным образом при действии следующих веществ: симпатомиметиков (эфедрин, оксиэфедрин, фоледрин, амфетамин, тирамин); миотонических средств: ренин и ангиотензин (445, 446, 514), окситоцин, вазопрессин, кофеин, пептоны; миоплегических средств, биогенных аминов (гистамин, серотонин, триптамин).

В основе этого явления, по-видимому, лежат различные механизмы. На примере некоторых видов тахифилаксии мы покажем только некоторых из возможных механизмов.

Удовлетворяющее современным знаниям объяснение тираминовой тахифилаксии дает теория „фальшивых" медиаторов (по Желязкову Д. — 48). Тирамин и (или) его β-гидроксилированный продукт — октопамин, вытесняют норадреналин из его гранулных депо. С каждой последующей дозой тирамина количество норадреналина, которое все еще подлежит освобождению из все более беднеющих депо, уменьшается, причем, за счет него увеличивается количество освобожденного „фальшивого" (неактивного) медиатора — тирамина или октопамина. Это обусловливает все более выраженное ослабевание эффектов, т. е. манифестацию тахифилаксии.

В ходе изучения механизмов тахифилактогенного действия эфедрина на давление крови кошек под уретановым наркозом (*Л. Райнова* — 664, 665) было установлено, что непрерывное вливание 2 мкг/мин l-норадреналина обусловливает усиленную прессорную реакцию при введении первой дозы эфедрина и ускоренное развитие тахифилаксии. Введенный за 2 или за 30 минут до эфедрина резерпин в дозе 1 мг/кг повышает прессорный эффект эфедрина. Через сутки после резерпинизации животных наблюдается тенденция к выравниванию эфедриновых эффектов. После манифестации эфедриновой тахифилаксии гипотензивный эффект резерпина усиливается.

Эрготамин в дозах 0,5 и 1 мг/кг угнетает тахифилаксию, что приводит к дезинверсии. То же самое наблюдается и после атропина в дозе 5 мг/кг, пендиомида в дозе 10 мг/кг, гексаметония в дозах 10 или 20 мг/кг, пирогаллола в дозе 45 мг/кг.

Эти опыты определенно говорят в пользу известной зависимости между развитием эфедриновой тахифилаксии и уровнем циркулирующих в крови активных катехоламинов, а также и от функционального состояния α-адренорецепторов. Результаты этих

экспериментов дают основание полагать, что известную роль играют и холинергические структуры и медиаторы.

Принимая во внимание полученные результаты и литературные данные (289, 3 0, 521, 587, 693, 744, 752, 753, 754, 755, 763), мы сочли оправданным расши ить исследования роли адренергических механизмов в возникновении эфедриновой тахифилаксии (217). С этой целью были проведены эксперименты с пропранололом (1 и 2,5 мг/кг), ниаламидом (50 мг/кг) и в условиях вливания 2 мкг/мин d,l-изопропилнорадреналина.

Результаты этих опытов показали, что пропранолол в использованных сравнительно небольших дозах не изменяет существенно характера тахифилаксии.

Вливание изопропилнорадреналина препятствует возникновению тахифилаксии (угнетает наступление депрессорной фазы), а в условиях уже появившейся тахифилаксии снижает депрессорный эффект эфедрина и обращает его в прессорный. После прекращения вливания, эфедрин снова восстанавливает свой депрессорный эффект.

Ниаламид усиливает прессорный эффект первой инъекции эфедрина и приводит к ускоренному наступлению депрессорного эффекта. Наблюдается и тенденция к выравниванию эффектов. На фоне эфедриновой тахифилаксии ниаламид вызывает дезинверсию.

Полученные нами экспериментальные результаты позволяют высказать рабочую гипотезу о действии эфедрина в качестве фальшивого медиатора, т. е. эфедрин способствует освобождению катехоламинов, препятствует их улавливанию и сам связывается с α-адренорецепторами, причем при многократном применении он полностью связывает их, т. е. начинает действовать как α-адреноблокатор. С помощью этой рабочей гипотезы можно было бы объяснить почти все наблюдаемые в эксперименте эффекты. Если интерпретировать механизм более существенных экспериментальных результатов в свете предложенной рабочей гипотезы, то он выглядит следующим образом:

Под влиянием первых доз эфедрина преобладает эффект освобожденного норадреналина. С исчерпыванием мембранного норадреналина и со связыванием все большей части α-адренорецепторов эфедрином, все более проявляются β-эффекты катехоламинов, — возникает эфедриновая тахифилаксия.

В условиях постоянного вливания норадреналина первая доза введенного эфедрина, блокируя каптирующие норадреналин механизмы и освобождая известное количество депонированного медиатора, увеличивает количество циркулирующего (инфузированного и освобожденного) норадреналина — этим обусловливается более сильный прессорный эффект. Гипотензивная фаза наступает быстрее, так как непрерывно циркулирующий инфузированный норадреналин мешает деплеции его, которая при уменьшенных запасах в депо в результате первого введения эфедрина после повторных инъекций эфедрина уже почти прекращается.

Такие же механизмы лежат в основе и особенностей действия эфедрина, введенного через 2 и 30 мин после резерпина. Вызванное резерпином блокирование улавливающих норадреналин механизмов обусловливает сильный прессорный эффект циркулирующего, уже освобожденного резерпином норадреналина. Так как в условиях вызванного резерпином освобождения норадреналина эфедрин практически не освобождает новых количеств норадреналина, наступает выравнивание эффектов. Введенный после проявленной уже тахифилаксии резерпин оказывает более сильный гипотензивный эффект, так как эффект катехоламинов проявляется только на β-рецепторы (α-рецепторы уже блокированы эфедрином).

Как уже было отмечено, в условиях непрерывной инфузии изопропилнорадреналина депрессорные эффекты последующих доз эфедрина понижаются или даже можно наблюдать дезинвертирование. Причины этого следует усмотреть в незатрудненном

деплецию норадреналина под действием эфедрина и в частичном занятии β-рецепторов постоянно циркулирующим β-стимулятором-изопропилнорадреналином.

Введение эфедрина через сутки после резерпина приводит к выравниванию эфедриновых эффектов, так как наступает истощение депо катехоламинов и исчерпывание освобожденных катехоламинов.

При блокировании катехол-О-метилтрансферазы (COMT) пирогаллолом освобожденный под действием эфедрина мембранный норадреналин, не подвергаясь метаболизму (ввиду блокирования COMT), входит в компетитивные взаимоотношения с эфедрином для α-рецепторов и, таким образом, может вызвать дезинвертирование эфедриновых эффектов.

После эрготамина можно наблюдать временное дезинвертирование эффектов эфедрина, т. к. освобожденный под действием эфедрина норадреналин, конкурентно вытесняя эрготамин, стимулирует α-рецепторы. Это конкурентное вытеснение облегчается сравнительно кратковременным действием эрготамина.

Так как для развития тахифилаксии, по-видимому, имеет значение блокирование адренорецепторов и исчерпывание мембранных депо норадреналина, очевидно, что в этих условиях равновесие между адренергическими и холинергическими механизмами сдвигается в сторону преобладания холинергических механизмов. Вероятно, это является и дополнительным фактором в развитии тахифилаксии. В таком случае ясно, почему ацетилхолин повышает гипотенсивное действие эфедрина, а атропин и ганглиоблокаторы (эффект которых в условиях более или менее блокированных адренорецепторов проявится, главным образом, на холинореактивных структурах) угнетают тахифилаксию и даже могут привести к дезинверсии.

Интересные феномены внешне аналогичного характера мы наблюдали и в экспериментах с другими исследованными нами фармакологическими соединениями. При исследовании алкалоидных фракций произрастающей в Болгарии разновидности Veratrum album — *Veratrum lobelianum Bernh*. (182) мы наблюдали следующие интересные факты:

Повторное введение как гермериновой, так и протовератриновой алкалоидной фракции в дозе, которая при первом введении давала сильно выраженный гипотензивный эффект, в условиях неполного восстановления исходного уровня давления крови или даже и при полном восстановлении этого уровня, однако почти сразу после предшествующей равной дозы, не дает или дает совсем слабый гипотензивный эффект. Если непосредственно после этого ввести значительно более высокую дозу, то гипотензивный эффект полностью проявляется (182).

Можно было бы допустить, что продолжающееся занятие (хотя и не столь прочно) химиорецепторов уже частично изменивших (в результате взаимодействия) свою характеристику молекул алкалоида, временно препятствует действию нововведенных молекул. Резкое насыщение активными молекулами (при введении повышенной дозы) создает условия для компетивного вытеснения уже части измененных, но еще блокирующих (хотя и весьма непрочно) рецепторы молекулы молекулами активного алкалоида, что и обеспечивает восстановление эффекта.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В РАСПРЕДЕЛЕНИИ И ВЫДЕЛЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫХ ВЕЩЕСТВ

На кинетику лекарственных веществ влияет множество факторов. Некоторые из них мы рассмотрели в предшествующих разделах. Здесь мы изложим только результаты некоторых наших исследований,

которые показывают, что одни биологически активные вещества могут оказать существенное влияние на распределение и выделение других, одновременно с ними или в последствии введенных, биологически активных веществ.

Вопрос о влиянии некоторых нейротропных веществ на распределение ^{32}P в тканях и органах представляет теоретический интерес, так как его решение может вскрыть некоторые стороны механизма действия этих веществ на нервную систему, указать на их связь с обменом фосфора в организме. Этот вопрос имеет и большое практическое значение в связи с диагнозом и терапией некоторых заболеваний, в ходе которых используется радиоактивный фосфор.

В проведенных нами экспериментах (181) было прослежено влияние на накопление ^{32}P (введенного в виде $Na_2H^{32}PO_4$) в организме белых крыс, которым предварительно вводили внутрибрюшинно следующие вещества: люминал-натрия, экстракт женьшеня, бромид натрия и никотин. ^{32}P вводили в дозе 0,6 μ Ci.

Обнаруженное в ходе экспериментов повышение накопления фосфора в печени под влиянием женьшеня следует учитывать как фактор, который может играть определенную роль в формировании своеобразного стимулирующего и общетонизирующего действия этого вещества.

В этой связи заслуживает упоминания и отстаиваемый *A. Fleckenstein* (417) тезис о том, что если энергия, выделяемая в ходе обмена натриевых и калиевых ионов при деполяризации, необходима для осуществления самого процесса возбуждения, то энергия, выделяемая при превращениях макроэргических соединений фосфора, в значительной степени утилизируется при активном катионном транспорте, осуществляемом в фазе восстановления возбудимых структур. Таким образом, полученный нами экспериментальный факт в сопоставлении с данными экспериментального изучения взаимодействий женьшеня с ацетилхолином, тубокурарином, с ионами калия и пр., позволяют допустить, что, облегчая восстановление внутриклеточного депо калия путем улучшенного обмена макроэргических соединений фосфора, женьшень обеспечивает энергетическую базу для улучшенной тканевой реактивности, даже и не вызывая непосредственного возбуждения. Может быть, это является одним из основных механизмов, посредством которых осуществляется влияние женьшеня на реактивность различных органов и на организм в целом.

Пониженное накопление ^{32}P в поперечнополосатой мускулатуре, которое наблюдалось в опытах с люминалом-натрия, может быть, следует рассматривать как частичную манифестацию влияния барбитуратов на окислительное фосфорилирование.

Трудно объяснить наблюдаемое нами увеличение накопления радиоактивного фосфора в почечной ткани и повышенное выделение ^{32}P с мочой в опытах на животных, которым радиоактивный фосфор вводили во время никотиновой судороги. Причину можно искать в нарушенном диурезе во время судорожного состояния. Пониженный диурез приводит к концентрированию мочи, чем вызывается увеличение содержания ^{32}P как в моче, так и в почках. Интересной является развивающаяся впоследствии дивергенция между содержанием радиоактивного фосфора в моче и в паренхиме почек. На 8-ой час у крыс, которым был введен никотин, содержание ^{32}P в почках падает и значительно увеличивается в моче, а у контрольных животных наблюдаются обратные отношения — повышение активности ^{32}P в почках и значительное снижение в моче. Если принять во внимание отмеченное некоторыми авторами нарушение расщепления глюкозы, молочной и пировиноградной кислот под действием никотина, можно было бы допустить, что постепенно развивающееся токсическое нарушение обмена углеводов (независимо и вне острого проявления судорог при никотиновом отравлении) лежит в основе этого дополнительно развивающегося повышения выделения ^{32}P с мочой. Как известно, выделяемая при нормальном течении углеводного обмена энергия дает возможность осуществления в почечных канальцах реабсорбции ряда электролитов, в том числе и фосфатов из первичной мочи.

Приведённые примеры являются свидетельством дополнительного действия фармакологических соединений путем влияния на кинетику биологически активных веществ. Эти действия и без внешнего проявления могут играть существенную роль в формировании интегрального эффекта данного фармакологического вещества. Эти дополнительные, неучитываемые действия, могут детерминировать и некоторые особенности эффектов следующих доз того же фармакологического вещества, а также и эффектов других применяемых в комбинации, фармакологических средств.

В другой серии экспериментов было прослежено влияние различных фармакологических веществ на декорпорирование радиоактивного изотопа золота (^{198}Au) — опыты на белых мышах и крысах (185, 187).

Сопоставляя полученные результаты в группе белых мышей и крыс, которым вводили испытуемое вещество, с контрольной группой животных, можно прийти к следующим наиболее общим выводам:

1. Под влиянием кальциевой-двухнатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты, димеркаптопропанола и натриевой соли дегидрохолевой кислоты проявляется тенденция к ускоренной декорпорации ^{198}Au (в среднем на 20—30%).

2. Салуретическое средство гидрохлоротиазид и этилксантогенат натрия не оказывают влияния на элиминирование ^{198}Au из организма.

3. Кальциево-двухнатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA) и димеркаптопропанол увеличивают (в среднем на 30—50%) накопление ^{198}Au в селезенке. EDTA вызывает уменьшение накопления золота в почках. Гидрохлортиазид увеличивает накопление золота в печени.

4. Сок чеснока вызывает ускоренное выделение радиоактивного золота из организма и снижает его инкорпорирование в селезенке.

Особого внимания заслуживают следующие факты. Салуретическое средство гидрохлоротиазид не оказывает влияния на декорпорацию радиоактивного золота, тогда как холеретик дехолин ускоряет ее. Можно думать, что усиление диуреза не может облегчить выделение через почки крупных агломератов коллоидных частиц золота, тогда как усиление экскреторной функции печени ускоряет элиминирование золота с жельчью.

Интересен и факт, что из двух исследованных нами производных меркаптана, для которых априорно можно было бы ожидать благоприятного влияния на декорпорацию радиоактивного золота, такое влияние в действительности оказывает димеркаптопропанол, а ксантогенат — не оказывает.

Следует особо отметить и следующий, наблюдаемый в условиях проводимых нами экспериментов, факт. EDTA и димеркаптопропанол, наряду с декорпорирующим действием, вызывают и усиленное накопление радионуклида в селезенке.

Мы не можем позволить себе на основании приводимого здесь экспериментального материала дать более полную интерпретацию регистрированных фактов, однако, мы приходим к общему выводу о том, что влияние фармакологических веществ на распределение и выделение коллоидного радиоактивного золота и ионного золота может различаться существенным образом. Второй общий вывод, который можно сделать в результате проведенных опытов, состоит в том, что наряду с активированием декорпорации радионуклида, некоторые фармакологические вещества могут увеличивать его избирательное накопление в том или ином органе,

что может свести к нулю практическое значение декорпорирующего эффекта.

Известно, что различные психофармакологические вещества могут детерминировать существенные изменения в действии ряда других фармакологических веществ, могут вообще изменять реактивность организма, а, с другой стороны — проявляют изменения собственных эффектов, соответствующие изменениям в реактивности организма. Нужно ли в таком случае думать, что это влияние осуществляется исключительно на физиологическо-функциональном уровне? Естественно, все влияния на физиологическо-функциональном уровне имеют свою субстратную базу — биохимическую и клеточную. Этот вопрос в значительной мере выяснен в ходе интенсивных исследований многостороннего влияния психофармакологических веществ на медиаторный метаболизм и на другие биологически активные метаболиты, а также и на реактивность взаимодействующих с медиаторами тканевых биохимических структур. В данном случае мы хотим абстрагироваться от этой стороны вопроса. Нам представляется очень интересным выяснить, вызывают ли психофармакологические вещества те или иные изменения в субстратной обмене в организме, которые (изменения) не приводили бы к специфическим физиологическо-функциональным проявлениям? По нашему мнению, это важный вопрос, так как вызванные изменения в ходе синтеза белков, например, или в энергетическом балансе в организме могут оказывать не менее детерминирующее влияние на действие и эффект фармакологических веществ, чем влияние функционально обнаруживающихся изменений.

Ввиду этого нами было проведено исследование с помощью радиоизотопного индикаторного метода, целью которых было выяснение влияния некоторых психофармакологических веществ на тканевое, соотв. на клеточное, включение меченого ^{35}S-метионина и ^{32}P-аденозинтрифосфата (166, 188, 196, 644). Таким образом мы ожидали получить элементарные косвенные сведения о влиянии изучаемых психофармакологических веществ на синтез белков и на энергетический обмен.

По этому вопросу в литературе можно найти определенный объем информации. Известно, что хлорпромазин оказывает угнетающее влияние на различные виды обмена веществ (270) и особенно на обмен фосфолипидов — снижает включение фосфора в фосфолипиды приблизительно на 65% (347). Под действием хлорпромазина сильно понижается потребление кислорода тканями (473), причиной чего, по мнению *Rh. Decourt* (376, 377, 378), *И. Н. Щеловановой* (257) и других, является его ингибирующее влияние на дегидрогеназу. Подчеркивается, что хлорпромазин блокирует окисление флавопротеина посредством системы цитохрома. В опытах на изолированных митохондриях печени *S. Lövtrup* (557) обнаружил, что как хлорпромазин, так и имипрамин оказывают сильное ингибирующее действие на потребление кислорода и на фосфорилирование. В этих опытах, а также и в последующем ряде экспериментов (558), в ходе которых исследовали ингибирующий эффект хлорпромазина и имипрамина на цитохромоксидазу и на $NADH_2$-цитохром *c* редуктазу в митохондриях печени и мозга, было установлено, что хлорпромазин является значительно более сильным ингибитором, чем имипрамин. Сообщается, что хлорпромазин в дозе 2 мг/кг веса (опыты на крольчатах) уменьшает задержку азота в организме, а в повышенных дозах приводит к отрицательному балансу азота и к умень-

шению веса тела. *Н. Н. Лаптева* (105) в экспериментах на здоровых животных обнаруживает, что хлорпромазин вызывает понижение уровня альбумина в плазме и повышение уровня α_1- и α_2-глобулинов.

В ходе исследования влияния некоторых производных фенотиазинового ряда на энзимы митохондрий мозга *A. S. Moraszewski* (579) наблюдал тесную зависимость между степенью вызванной исследуемыми препаратами инактивацией энзимов митохондрий мозга и интенсивностью нейролептического действия.

Сообщаются интересные результаты и о влиянии других психофармакологических средств на метаболизм. Так, *L. Hollister* и *M. Hartman* (483) в опытах на людях обнаружили, что мескалин, диэтиламид лизергиновой кислоты и псилоцибин статистически достоверно снижают выделение неорганического фосфора с мочой, увеличивают содержание плазматических свободных жирных кислот. Хорошо известна полиэнзиматическая активность психофармакологических веществ группы МАО-ингибиторов.

Приведенные данные убедительно показывают существенное влияние различных психофармакологических веществ на энергетический и субстратный обмен в организме. Наряду с этим, однако, получается общее впечатление, что исследования психофармакологических средств в этом направлении недостаточны, неполны и несистематичны. Данные доступной нам литературы не позволяют сделать определенные выводы о возможных влияниях различных психофармакологических веществ на такой основной процесс обмена, каким является биосинтез белков.

Наши эксперименты по выяснению влияния некоторых психофармакологических веществ на тканевое включение ^{35}S-метионина и на включение $AT^{32}PLi_4.8H_2O$ были проведены на белых мышах и крысах. Было исследовано самостоятельно и в различных комбинациях влияние нейролептика хлорпромазина, психоаналептиков центрофеноксина, метилфенидата и амфетамина, психодислептика псилоцибина, а также серотонина и антисеротонинов метисергида (дезерила) и упомянутого уже псилоцибина на тканевое включение ^{35}S-метионина.

На нескольких группах белых мышей было прослежено влияние хлорпромазина, амфетамина, их комбинаций, а также центрофеноксина на тканевое включение $AT^{32}PLi_4.8H_2O$.

ТАБЛИЦА 11

Число радиоактивных следов в отдельной клетке (*^{35}S-метионин*) (средние значения при подсчете в 20 клетках)
Опыты на белых крысах с введением исследуемых веществ в течение 7 дней

Орган	Контроль	Метилфенидат	Хлорпромазин
Головной мозг	19±2,7*	26±3,3	11±2,0
Печень	11±2,3	28±3,1	7±2,0

* Средние значения даны с их доверительными интервалами ±ts (максимальная ошибка Δ95%) при p=0,95.

Во всех экспериментах была использована гистоауторадиографическая методика. Об интенсивности включения ^{35}S-метионина, соотв. ^{32}P-АТФ, судили по числу следов радиоактивного изотопа (средняя величина регистрированных следов в 20 или в 40 клетках данного органа — по 20 клеток в двух препаратах, изготовленных из разных животных).

Часть результатов, полученных в ходе этих исследований, обобщена в таблицах 11 и 12 и наглядно представлена на графиках рис. 72, 73, 74, 75, 77). Рис. 71 (а, б, в) и 76 представляют микрофотографии гистоауторадиографических препаратов, которые дают визуальное представление о влиянии некоторых испытуемых веществ на тканевое, соотв. на клеточное, включение ^{35}S-метионина и ^{32}P-АТФ.

ТАБЛИЦА 12

Число ($x \pm Sx$) радиоактивных следов на одну и ту же поверхность (^{35}S-метионин). Печень

А

Контроль	Фенамин			Хлорпромазин		
	0,1 мг/кг	0,2 мг/кг	0,5 мг/кг	2 мг/кг	5 мг/кг	10 мг/кг
9,5 ± 1,5	15,45 ± 1,7	14,30 ± 1,46	15,65 ± 1,58	5,10 ± 1,21	5,00 ± 4,00	5,00 ± 1,02

P (t) < 0,001

P (t) < 0,001

Б

Контроль	Хлорпрмазин 2 мг/кг			Хлорпромазин 5 мг/кг			Хлорпромазин 10 мг/кг		
	+ фен. 0,1 мг/кг	+ фен. 0,2 мг/кг	+ фен. 0,5 мг/кг	+ фен. 0,1 мг/кг	+ фен. 0,2 мг/кг	+ фен. 0,5 мг/кг	+ фен. 0,1 мг/кг	+ фен. 0,2 мг/кг	+ фен. 0,5 мг/кг
9,5 ± 1,5	5,70 ± 0,46	12,15 ± 1,9	13,90 + 1,25	6,15 ± 0,65	7,80 ± 0,92	7,95 ± 1,4	4,95 ± 0,59	6,1 ± 0,75	5,9 ± 0,82

P(t) < 0,00 1

P(t) < 0,001

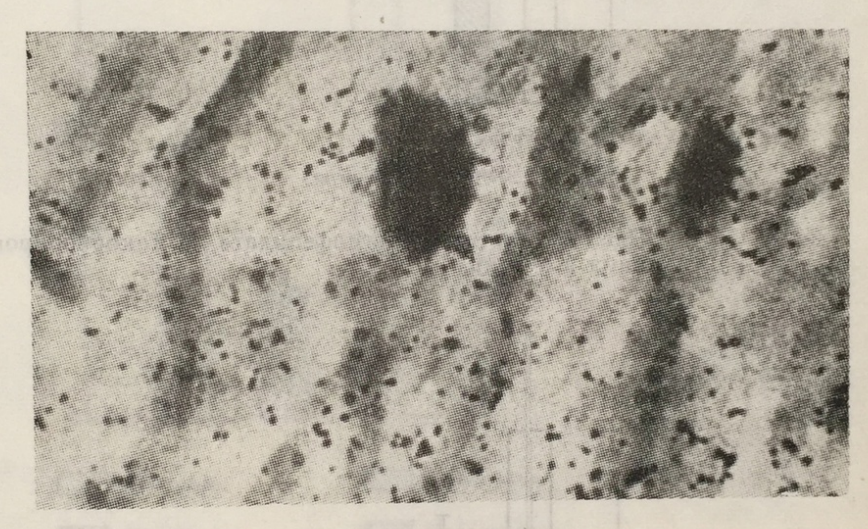
P(t) < 0,001

P(t) < 0,001

Включенные в таблицу результаты получены в опытах на белых мышах, инъецированны в течение 3 дня исследуемыми веществами.

Самым общим выводом из проведенных нами экспериментов является то, что в условиях введения относительно больших доз исследованных нами различных по характеру и по механизму действия психофармакологических веществ в течение нескольких дней, эти вещества оказывают определенное влияние на степень включения ^{35}S-метионина в цитоплазму клеток различных органов.

Это дает нам основание допустить, что исследуемые вещества оказывают влияние на обмен белков в организме.



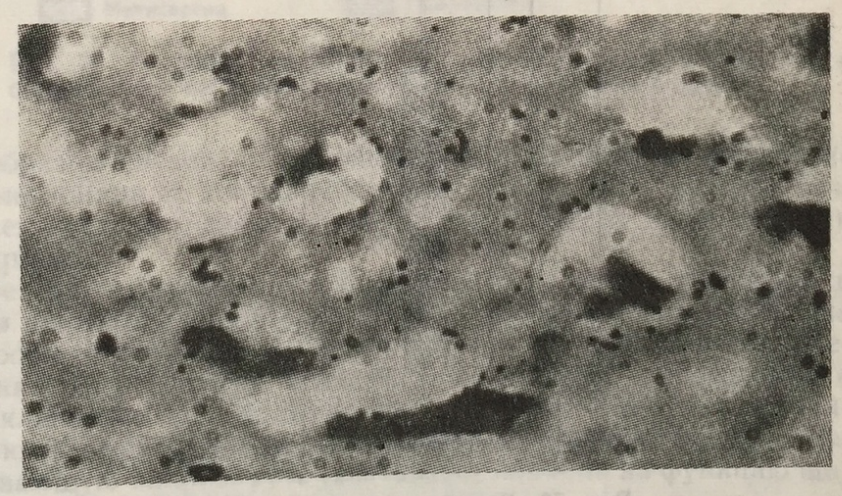


Рис. 71 (а, б, в). Гистоауторадиографические препараты мозга белой крысы, инъецированной ^{35}S-метионином. Сверху вниз: метилфенидат, контроль, хлорпромазин. Ос. 10×; Оb. (—) 90×.

Присущее хлорпромазину ингибирующее действие на различные энзимные системы, обусловливающее инертность обмена, по-видимому, является причиной пониженного включения ^{35}S-метионина в цитоплазму (рис. 71 и 73).

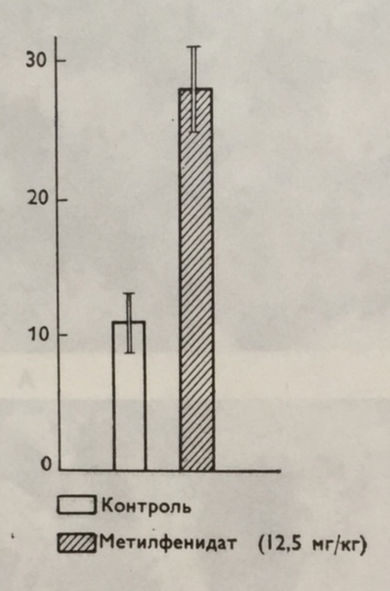


Рис. 72. Влияние метилфенидата на инкорпорирование ^{35}S-метионина в печень.

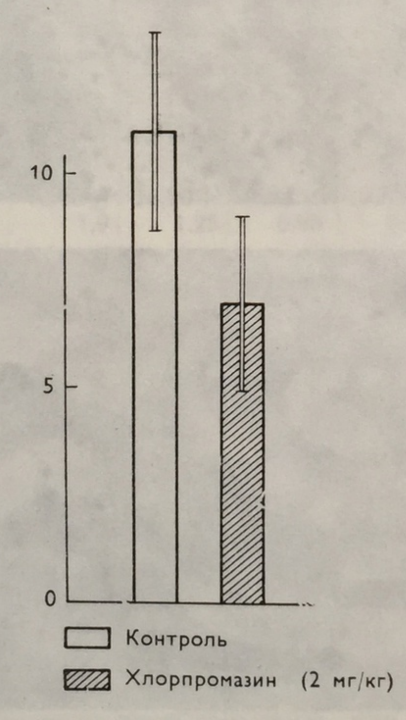


Рис. 73. Влияние хлорпромазина на инкорпорирование ^{35}S-метионина в печень.

Факт, что через 4 дня после инъецирования ^{35}S-метионина в условиях ежедневного введения метилфенидата в цитоплазму клеток печени и мозга было обнаружено статистически достоверное (при p=0,05) повышение включения ^{35}S-метионина, позволяет допустить стимулирующее влияние метилфенидата на биосинтез белков (рис. 71 и 72).

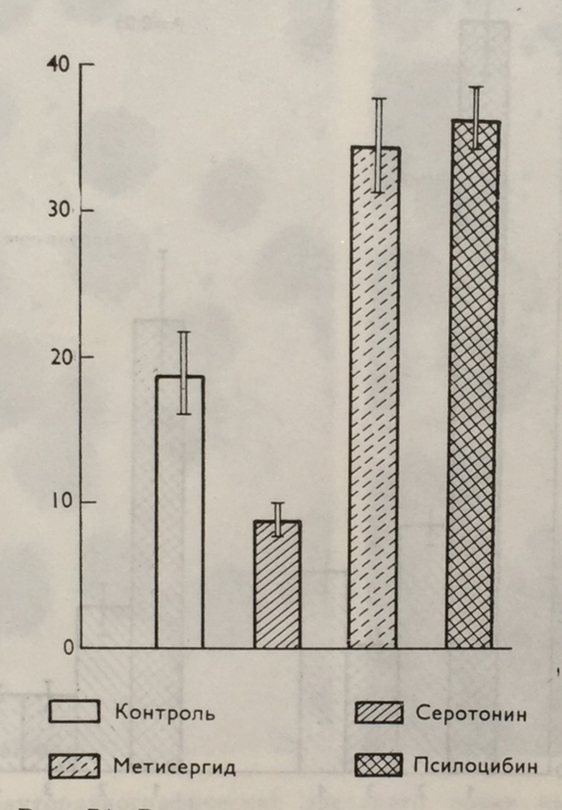


Рис. 74. Влияние серотонина и антисеротонинов метисергида и псилоцибина на инкорпорирование ^{35} S-метионина в печень.

Таким же образом следовало бы оценить и наблюдаемое увеличение включения ^{35}S-метионина во все исследованные органы (мозг, печень, почки) под влиянием всех трех доз амфетамина как в опытах на мышах, так и в опытах на крысах.

Своеобразное стимулирующее, скорее даже регулирующее деятельность высших отделов центральной нервной системы действие центрофеноксина (160, 184) не соответствует определенным изменениям в степени включения ^{35}S-метионина в цитоплазму (селезенка, почки) или сопровождается уменьшением включения. При попытке объяснить этот факт следует учитывать сложную фармакодинамику этого психофармакологического вещества, охватывающую например, и угнетающее влияние на функцию щитовидной железы (158, 159, 633).

Вместе с тем здесь следует привлечь внимание к следующему факту. Как центрофеноксин (данные для мозга — рис. 77), так и амфетамин

(данные для почки и надпочечника — рис. 75 и 76) вызывали повышение включения ^{32}Р-АТФ, тогда как хлорпромазин уменьшал включение (данные для почки и надпочечника— рис. 75) этого макроэргического соединения фосфора. Это дает основание считать, что эти два центральных стимулятора,несмотря на существенное отличие по механизму стимулирующего дей-

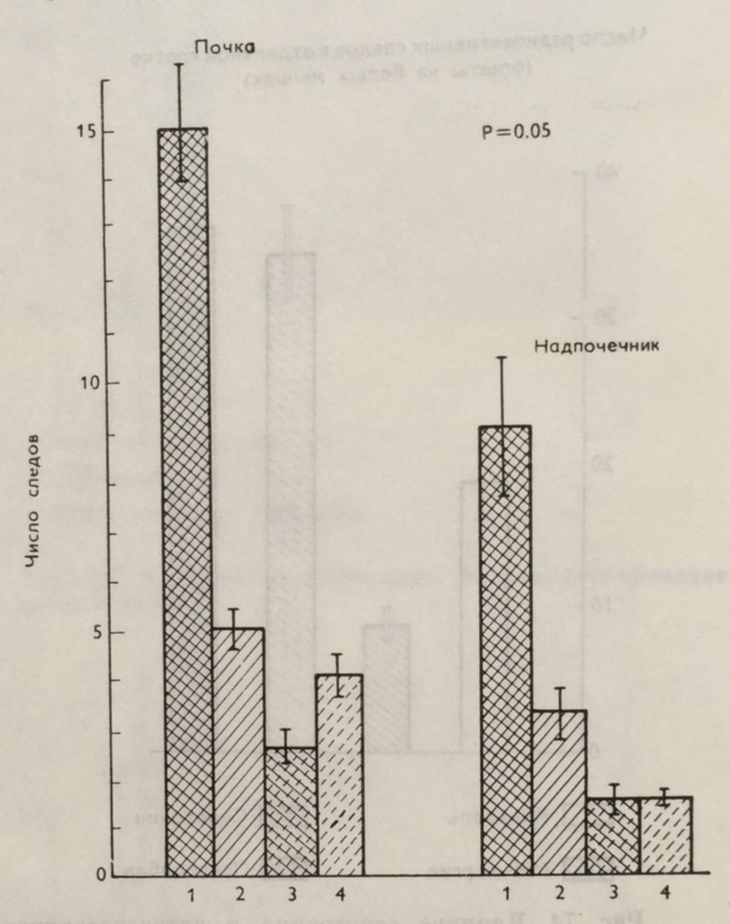


Рис. 75. Числа радиоактивных следов в одной ячейке (с доверительными границами при p=0,05) почки (влево) и надпочечника (вправо) — ^{32}Р—АТФ: 1 — амфетамин, 2 — контроль, 3 — хлорпромазин, 4 — амфетамин плюс хлорпромазин.

ствия, вне зависимости от характера влияния на субстратный обмен, создают благоприятные условия для энергетического обмена в клетках.

В другой серии экспериментов было прослежено влияние группы других психофармакологических веществ на включение ^{35}S-метионина в цитоплазму (опыты на мышах, гистоауторадиографический метод). Изучаемые психофармакологические вещества (в дозе $^1/_5$ LD_{50}, 0,2 мл раствора на каждую мышь) вводили внутривенно или внутрибрюшинно за час до введения ^{35}S-метионина (по 20 μ Ci на каждую мышь, внутрибрюшинно). Через 3 часа после введения ^{35}S-метионина мышей забивали и брали печень и почку для изготовления препаратов на гистоауторадиографию. Для каждого исследуемого препарата пересчитывали следы в 40 клетках (по 20 клеток от

препарата из 2 мышей). Полученные результаты представленны графически на рис. 78 и 79.

Как видно из графика, влияние препаратов одной и той же фармакологической группы на включение ^{35}S-метионина в цитоплазму может быть различным, а влияние препаратов, принадлежащих к различным группам, мо-

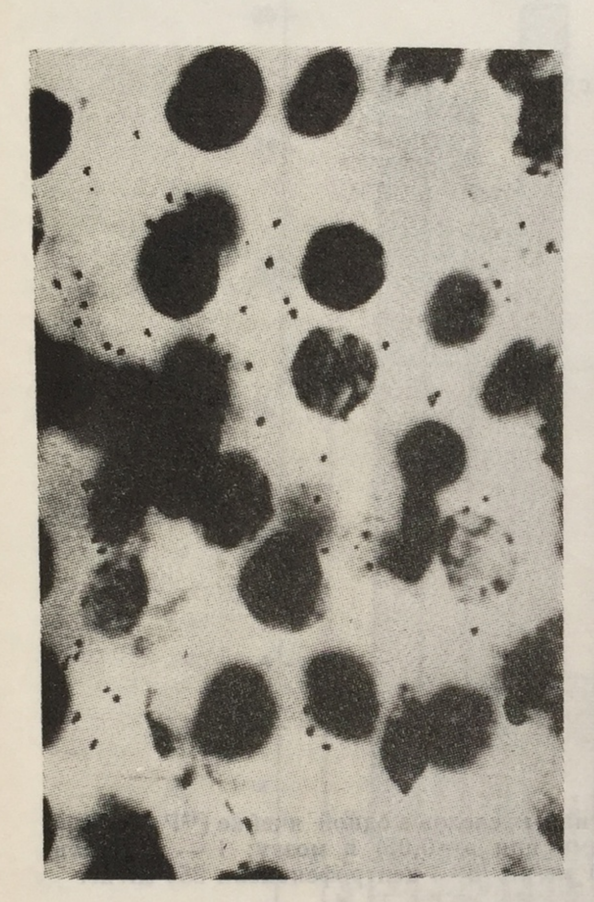



Рис. 76. Гистоауторадиографические препараты почки мыши, инъецированной ^{32}P АТФ. Слева — контроль; справа — амфетамин; Oc. 10×, Ob. (—) 90×.

жет оказаться одинаковым. Например, как нейролептики перазин, хлорпротиксен и галлоперидол, так и антидепрессант дезипрамин, психодислептик псилоцибин и психостимулятор амфетамин способствуют включению ^{35}S-метионина в цитоплазму клеток почки. Нейролептик перазин тоже способствует этому процессу, тогда как нейролептики хлорпротиксен и галлоперидол, аналогично антидепрессанту дезипрамину, не способствуют включению меченой аминокислоты в цитоплазму клеток печени.

Результаты вышеописанных дополнительных опытов показывают, что отрицательное влияние на включение метионина в цитоплазму не является общим свойством нейролептиков. Оказалось, что этот, так сказать, дополнительный эффект психофармакологических веществ, в значительной мере является индивидуальным свойством отдельных препаратов.

Не имея возможности на базе использованной в этом случае методики обсуждать причины различия в эффектах на включение ^{35}S-метионина в

цитоплазму препаратов одной и той же группы и причины сходства в эффектах препаратов различных групп, ясно, что эти эффекты являются фактором, который не может не наложить отпечатка на влияние этих препаратов на реактивность организма вообще и точнее — на реактивность организма как к другим препаратам, так и к последующим дозам того же пре-

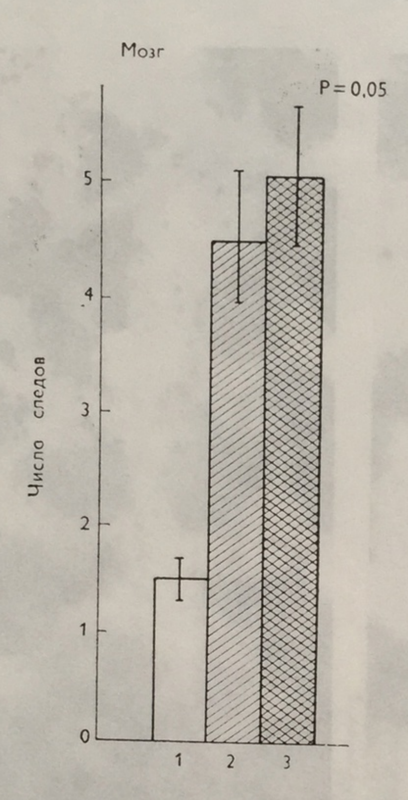


Рис. 77. Число радиоактивных следов в одной ячейке (^{32}P—АТФ, с доверительными границами при p=0,05) в мозгу; 1 — контроль; 2 — центрофеноксин 100 мг/кг; 3 — центрофеноксин 250 мг/кг.

парата. Не может быть сомнения в том, что например, особенности в оказании влияния на субстратный (а также и на энергетический) обмен, вероятно, отразятся на такие элементы фармакологического эффекта, какими являются длительность и интенсивность действия лекарственного вещества.

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВ НА КИНЕТИКУ ОБРАЗУЕМЫХ В ОРГАНИЗМЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Одни из самых интересных разделов современной фармакодинамики относятся ко все более глубокому проникновению в те механизмы действия, в основе которых в одних случаях стоит вызванное лекарствами освобождение временно неактивных ввиду депонирования актив-

ных продуктов (гормонов, медиаторов, метаболитов), а в других случаях — облегчение или затруднение отложения этих синтезированных в организме активных веществ. Из всего огромного многообразия действия лекарств посредством таких механизмов, здесь мы сообщим только дан-

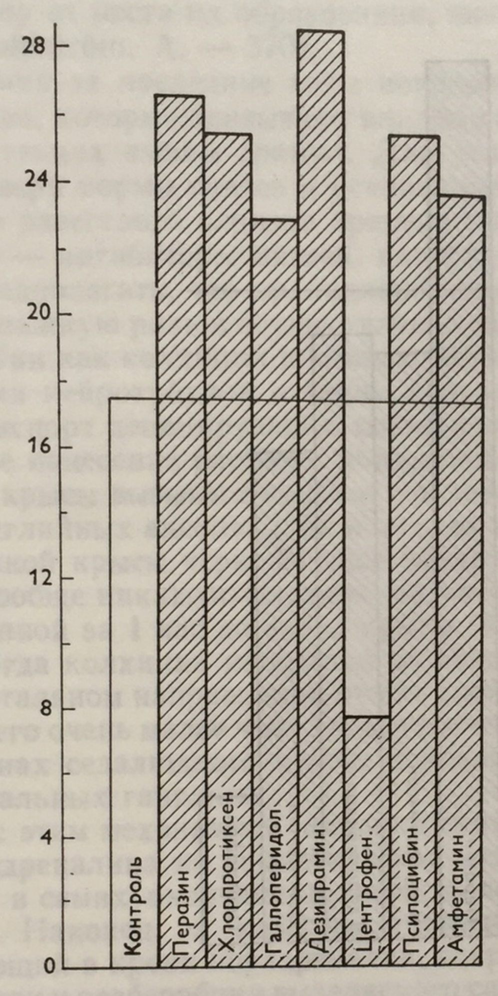


Рис. 78. Влияние различных психофармакологических веществ на цитоплазматическое включение ^{35}S-метионина в почку. По оси ординат — число следов в одной клетке (средние значения). Линия, параллельная оси абсцисс, дает число следов в контрольных препаратах (у мыши, получившей только ^{35}S-метионин).

ные, относящиеся к влиянию некоторых лекарств на кинетику биологически активных моноаминов.

За последние годы накопились данные, показывающие, что описанный прежде всего в миэлинизированных нервах аксоплазматический поток существует и в немиэлинизированных адренергических нейронах. Особый интерес представляет аксоплазматический транспорт депонирующих амины гранул, так как эти частички, по-видимому, являются эссенциальными для нормальной функции адренергических нервов.

Если перевязать периферический нерв, содержащий адренергические аксоны, то проксимально от лигатуры накопляется норадреналин (СНА)

Это накопление, видимо, начинается сразу, так как уже через 5—10 минут после лигирования небольшие количества накопленного вещества с сильной НА флюоресценцией можно наблюдать в расширенных аксонах, непосредственно над лигатурой (по Dahlström, A. — 370).

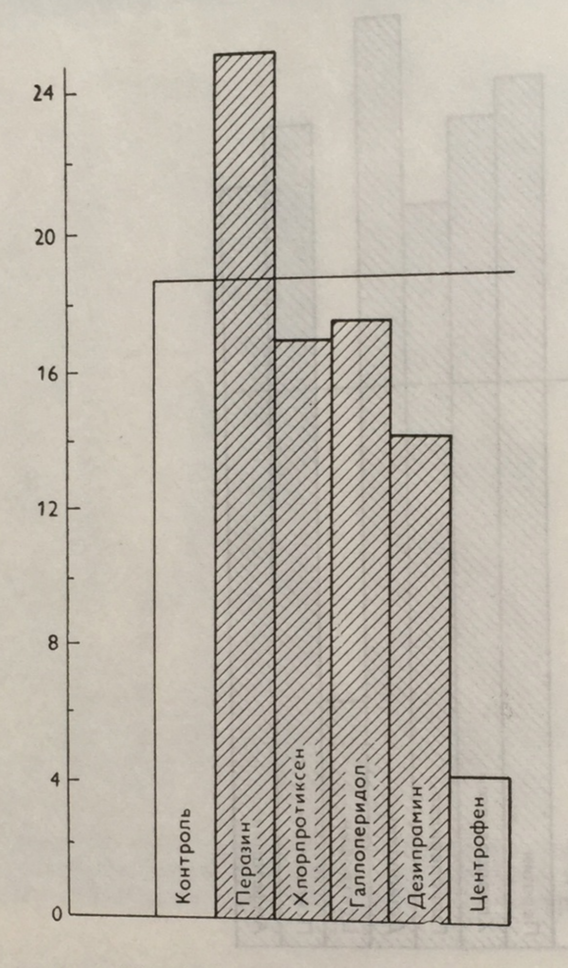


Рис. 79. Влияние различных психофармакологических веществ на цитоплазматическое включение ^{35}S-метионина в печень. Обозначения как на рис. 78.

Наблюдения показывают, что накопленный НА находится в так называемых депонирующих амины гранулах. Например, резерпин, который, повидимому, вызывает длительную блокаду механизмов, принимающих участие в депонировании аминов в гранулах, вызывает исчезнование НА, обычно накопляющегося над лигатурой. Это, вероятно, обусловливается энзимным расщеплением, вызванным моноаминооксидазой (МАО), после того, как амины уже не могут депонироваться в гранулах (где они защищены от действия МАО). Ингибирование МАО (например, ниаламидом), предшествующее введению резепина, предупреждает исчезновение НА, которое наблюдается при самостоятельном применении резерпина.

С другой стороны, электронномикроскопическое исследование показывает, что непосредственно над местом лигирования адренергических аксо-

нов накапливаются гранулы, число которых растет приблизительно параллельно с накоплением НА над лигатурой.

Таким образом следует принять, что наблюдаемое накопление НА над лигатурой обусловливается задержкой содержащих НА депонирующих амины гранул на пути их непрерывного проксимально-дистального транспорта по аксону от места их образования, каким, вероятно, является тело клетки (по Dahlström, A. — 370).

Исследования за последние годы показывают, что есть фармакологические вещества, которые оказывают влияние на образование или на транспорт депонирующих амины гранул. Для резерпина обнаружено, что он индуцирует сверх нормы синтез и ускоренный дистальный транспорт гранул в течение известного периода времени после его введения. Колхицин и винбластин — ингибиторы митоза, ингибируют транспорт гранул. Есть основание предполагать, что проходящие по всей длине аксонов нейротубули играют важную роль в осуществлении быстрого аксоплазматического транспорта. Так как колхицин и винбластин могут связываться с белковыми элементами нейротубулов и таким образом разрушать их структуру, быстрый транспорт депонирующих амины гранул нарушается.

Локальное нанесение раствора колхицина на люмбальные симпатические ганглии крысы вызывает сильное увеличение НА флюоресценции как во внутриганглийных аксонах, так и в телах клеток. Наоборот, в седалищном нерве такой крысы через 24 часа обнаруживается очень малое количество или вообще никакого флюоресцентного материала (НА) над лигатурой, наложенной за 1 час до забоя крысы (369). Эти наблюдения показывают, что когда колхицин наносится на ганглии, то он ингибирует поток гранул в дистальном направлении от тел клеток и внутриганглийных аксонов, ввиду чего очень малое число гранул могут передвигаться в адренергических аксонах седалищного нерва, исходящих из обработанных колхицином люмбальных ганглиев.

Наряду с этим механизмом поставки синтезированного в теле нервной клетки норадреналина на симпатические аксонные окончания, синтез норадреналина в самих окончаниях аксонов, по-видимому, является другим источником. Наконец, в качестве третьего источника может служить циркулирующий в крови норадреналин, секретируемый хромафинной тканью, равно как и реабсорбция выделяемого самими симпатическими окончаниями норадреналина (*А. В. Кибяков* — 80).

В последние годы проводятся интенсивные исследования для выяснения влияния различных лекарств на механизмы адренергической передачи *на уровне гранул и мембраны аксона*. Так как лекарства действуют на один-единственный клеточный процесс только в виде исключения, результаты следует оценивать весьма осторожно.

Как ранее было известно, тирамин освобождает медиатор из его депо в изолированных гранулах посредством конкурентного вытеснения. Более новые исследования (408) показали, что тирамин, подобно некоторым другим косвенно действующим аминам, например — фенилэтиламинам, — оказывает двоякое действие на нервные гранулы — прямое освобождение медиатора посредством вытеснения и блокирование его обратного поглощения. In vivo эффект косвенно действующих аминов может включать освобождение медиатора и из депо вне гранул, и ингибирование его обратного поглощения на уровне мембраны аксона (406).

Многие авторы сообщают о блокирующем действии α- и β-адреноблокаторов на поглощение аминов. В качестве особенно активных в этом отношении α-адреноблокаторов упоминают дигидроэрготамин, азапетин, плежицил и хлорпромазин. Среди β-блокаторов сильно блокируют поглощение аминов пронеталлол, пропранолол и аптин.

Как α-, так и β-блокаторам присуще, также, ингибирование освобождения НА из нервных гранулл.

Ингибирующий эффект резерпина в малых концентрациях на освобождение медиатора из изолированных нервных гранул сначала выглядел парадоксом ввиду его деплетирующего эффекта на содержащийся в органах норадреналин. Это противоречие было разрешено после того, как было выяснено, что резерпин ингибирует и зависимое от АТФ включение биологически активных аминов в гранулы. Таким образом, хотя и замедленное и уменьшенное под действием резерпина, продолжающееся освобождение медиатора в конце концов приведет к исчерпыванию депо.

В опытах на изолированном vas deferens морской свинки были выяснены некоторые детали непосредственного действия резерпина (405). Добавление резерпина в концентрации 10^{-6} *М* в жидкость, в которую помещали изолированный орган, вызывало немедленное торможение ответа как на стимуляцию гипогастрического нерва (преганглионарную), так и на трансмуральную (постганглионарную) стимуляцию. Так как в используемой концентрации резерпин не изменяет реакцию на добавленный в ванну НА, *von Euler* заключает, что резерпин ингибирует освобождение медиатора. Непосредственный эффект исключает общее исчерпывание депо и выглядит правдоподобно, что резерпин некоторым образом только предотвратил пополнение неких вторичных депо, из которых медиатор освобождается непосредственно. В настоящее время мы почти уверенно считаем, что это не сами гранулы, а лишь небольшой резервуар депо вне гранул, заполняемый медиатором из большого резервуара депо гранул. По мнению *von Euler* это вторичное депо („для торговли в розницу") медиатора расположено в непосредственной близости с варикозными вздутиями пресинаптической мембраны аксона. Таким образом стало возможным дать следующее объяснение вышеописанному непосредственному ингибирующему эффекту резерпина.

Ввиду замедленного под действием резерпина освобождения медиатора из гранул, вторичное, непосредственно используемое депо медиатора не может обеспечить себе пополнение запасов, что приводит к недостатку непосредственно используемого для адренергической функции медиатора.

Ряд других психотропных лекарств, таких как дезметилимипрамин, протриптилин, нортриптилин, LSD, галлоперидол также ингибируют как освобождение, так и поглощение НА в депонирующих гранулах. Из МАО-ингибиторов некоторые (фенипразин, транилципромин) усиливают освобождение, а другие (паргилин, ниаламид) не оказывают определенного действия в концентрациях до 10^{-3} М. Подобно другим косвенно действующим аминам, амфетамин увеличивает освобождение.

Вообще в эффектах психотропных лекарств имеются значительные различия, но, как правило, они оказывают влияние на поглощение и освобождение аминов из их депонирующих гранул, что без сомнения играет роль в формировании их соматических и психических эффектов.

Наличие ацетилхолина в нервах селезенки и холинэстеразы в адренергических аксонных мембранах подсказывает, что ацетилхолин служит не только медиатором в области холинергических нервных окончаний, а что он участвует и в аксонных функциях адренергических нервов. Вызванное низкими концентрациями ацетилхолина усиление реакций гладкомышечных препаратов на стимуляцию симпатического нерва также указывает на участие ацетилхолина в процессах симпатической передачи. Реакция изолированного vas deferens морской свинки на раздражение гипогастрических нервов электрическим током сильно возрастает в течение $^1/_2$—1 часа после добавления ацетилхолина в ванну в концентрации 10^{-7} М. То же самое наблюдается и при трансмуральном стимулировании постганглионарных нервов (406).

Эти, а также и другие данные позволяют думать, что ацетилхолин участвует в адренергической нервно-мышечной передаче. *Von Euler* предлагает следующую рабочую схему возможной роли ацетилхолина в адренергической нервно-мышечной передаче (406). Под влиянием волны возбуждения сначала освобождается ацетилхолин из мембраны аксона, который усиливает или вызывает пресинаптическую деполяризацию с последующей мобилизацией ионов кальция, которые по все еще неизвестному механизму запускают освобождение медиатора из мембраны и из близких к мембране мест. В результате нарушенного равновесия между гранульными и мембранными депо наступает перенос медиатора из гранул к вторичным, более мелким мембранным депо. Частичное исчерпывание депо по механизму обратной связи индуцирует ресинтез (406).

В скобках нужно отметить, что наряду с ацетилхолином, определенные влияния на кинетику норадреналина оказывают и некоторые холинолитические средства. По данным *Е. А. Снегирева* (231) амизил (бенактизин, амитакон) и его ацетиловый аналог дифацил препятствуют поглощению норадреналина тканями. Наряду с этим амизил вызывает и освобождение эндогенного норадреналина. Эти два эффекта амизила создают особенно благоприятные условия для проявления физиологических эффектов норадреналина.

Определенную роль в адренергической передаче играют, по-видимому, и простагландины. Основание этому можно видеть в широком их распространении в организме и в освобождении при нервном стимулировании.

Добавление простагландина PGE_1 или PGE_2 к жидкости для перфузии изолированной селезенки кошки вызывает четкое понижение механического ответа на стимуляцию нерва селезенки и понижение действия введенного НА, равно как и уменьшение меченого НА из предварительно нагруженной ^{3}Н-норадреналином селезенки. Эти и некоторые другие данные позволяют предполагать, что простагландины PGE_1 и PGE_2, с одной стороны, оказывают антагонистический эффект на эффекторный орган, а, с другой — взаимодействуют с освобождением адренергического медиатора (406).

В наши дни довольно широко распространено мнение, что тимолептики обязаны своей антидепрессивной активностью блокированию механизма, названного *A. Carlsson* (340) мембранным насосом, посредством которого выделенные нервными окончаниями биогенные амины снова поглощаются. Блокирование мембранного насоса привело бы к повышению концентра-

ции аминов в рецепторных пунктах мозга. По мнению Carlsson мембранный насос устойчив к резерпину, и следует различать этот насос и чувствительные к резерпину механизмы, обеспечивающие поглощение биологически активных аминов внутринейронными депонирующими гранулами.

Исследования влияния различных групп психофармакологических веществ на различные виды мембранных насосов в мозге дают интересные результаты. Так, ни один из тимолептиков не дал видимого эффекта на кинетику допамина. Это находится в согласии с раннее проведенными гистохимическими и биохимическими исследованиями, показывающими, что мембранный насос допаминергических нейронов устойчив на тимолептики (по Carlsson, A. — 340).

Исследования *A. Carlsson* показали высокую степень структурной специфичности различных моноаминных нейронов в отношение возможности блокирования их мембранных насосов. Можно ожидать, что будут получены лекарства, которые смогут избирательно блокировать мембранные насосы одного типа моноаминных нейронов, не затрагивая двух других. Но и теперь достигнутая избирательность достаточна для того, чтобы превратить блокаторы мембранных насосов в интересные средства для выяснения функции различных нейронов.

Как хорошо известно, комбинированное введение животным и людям МАО-ингибиторов и трициклических тимолептиков может привести к драматическим, даже роковым реакциям, включительно к гипертермии и различным явлениям центрального возбуждения. Накопленные в больших количествах в результате МАО-ингибирования моноамины во внутринейронной цитоплазме поступают и в межнейронное пространство. В норме мембранный насос в значительной мере справляется с этим положением, обеспечивая обратное поглощение через мембрану аксона моноаминов, вышедших из нейрона. Однако, если мембранный насос блокирован, то большое количество моноаминов достигает рецепторов, что приведет к различным функциональным нарушениям. Исследованиями *Carlsson* было установлено, что те тимолептики, которые оказывают сильное действие на серотониновые нейроны, при введении животным предварительно получивших ниаламид (МАО-ингибитор), вызывают синдром, характеризующийся гипертермией и возбуждением, сопровождаемый такими присущими 5-гидрокситриптофану эффектами, как стереотипические движения головы, отведение и разгибание конечностей и тремор. Активность применяемых тимолептиков хорошо коррелирует с силой их блокирующего действия на мембранный насос серотониновых нейронов. Так, хлоримипрамин и хлорфениламин, отличающиеся сильным блокирующим действием на мембранные насосы серотониновых нейронов, оказались особенно активными. Наоборот — дезипрамин, который характеризуется сильным действием на мембранный насос норадреналиновых нейронов, но слабым эффектом на серотониновые нейроны, вызвал слабо выраженный синдром, характеризующийся, главным образом, напряженностью и другими признаками возбуждения.

Факт, что эффекты тимолептиков рода хлоримипрамина, введенные на фоне МАО-ингибиторов, уподобляются 5-гидрокситриптофановому синдрому, является важным аргументом в пользу тезиса о том, что под их влиянием наступает „загруженность" биофазы серотониновых рецепторов мозга серотонином, избирательно освобожденным из депонирующих ней-

ронов (ввиду невозможности его обратного поглощения в результате блокады мембранного насоса). Как известно, посредством декарбоксилирования 5-гидрокситриптофан в мозге превращается в серотонин (5-гидрокситриптамин), так что 5-гидрокситриптофановый синдром, по сути дела, является серотониновым синдромом.

Считается, что серотонин играет особую роль в контроле настроения. Свойство третичных аминов группы тимолептиков, — например, — хлоримипрамина, которые показывают особенную блокирующую активность на мембранные насосы серотониновых нейронов, избирательно повышать настроение, — является дополнительным аргументом, указывающим на роль серотонина в контроле настроения (по Carlsson — 340).

Центральные норадреналиновые нейроны, по-видимому, играют роль главным образом в стимулировании влечений, напряженности, чувства тревоги, как на это указывают избирательно действующие на их мембранные насосы вторичные амины рода протриптилина и дезипрамина. Клинически эти тимолептики характеризуются подчеркнутым действием на влечения, на инициативность, что приводит к снятию присущей депрессивным больным угнетенности.

Однако, если тимолептики повышают настроение, увеличивая концентрацию серотонина в рецепторной биофазе (результат блокирования мембранных насосов), то как объяснить факт, что прямое активирование серотониновых рецепторов мозга, вызванное действием LSD, что было показано в проведенных за последнее время опытах (339), дает картину явного психоза? Как подчеркивает *Carlsson*, разница скорее количественная, чем качественная. Действия данного блокатора на мембранный насос, по всей видимости, саморегулируются посредством механизма обратной связи, который ингибирует нейронную активность. Именно это самоограничение, которое не может функционировать при наличии веществ, прямо стимулирующих рецепторы, и может предупредить психические реакции.

И в конце позволим себе привести результаты некоторых исследований *D. Jelyazkov, M. Levitt* и *S. Udenfried* (48). Принимая во внимание, что ингибирование тирозин-гидроксилазы (реакция, лимитирующая скорость синтеза норадреналина) приводит к исчерпыванию депо катехоламинов в сердце, в мозгу и в селезенке и таким образом может привести к „химической симпатэктомии", *Желязков и соавт.* провели исследования ряда производных триптофана (α-метил-5-гидрокси-d,l-триптофана, α-метилтриптамина, α-метил-5-гидрокситриптамина и пр.). Результаты показали, что некоторые аналоги триптофана являются мощными ингибиторами тирозин-гидроксилазы и что механизм их действия не является конкурентным. Наиболее мощным ингибитором оказался α-метил-5-гидрокситриптофан, под влиянием которого наблюдалось особенно выраженное понижение уровня норадреналина в сердце.

Тот факт, что 5-гидрокситриптофан и его α-метиловое производное ингибируют тирозин-гидроксилазу, выясняет некоторые взаимоотношения между катехоламинами и серотонином. Возможно, что путем ингибирования этого энзима прекурссор серотонина участвует в регулировании синтеза норадреналина. С другой стороны, известно, что норадреналин ингибирует гидроксилирование триптофана и по этому механизму может участвовать в регулировании биосинтеза серотонина.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ КАК ИНТЕГРИТЕТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СТАРТОВОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ С ИНДУЦИРОВАННЫМИ ЕЮ КОМПЕНСАТОРНО АДАПТИВНЫМИ РЕАКЦИЯМИ

Когда мы обсуждаем механизмы, которые возможно могут детерминировать реакции организма на фармакологические или токсические вещества, появляется необходимость воздвигать н о в ы е п р и н ц и п ы. Не вызывает сомнения роль стартового механизма процессов, возникающих в результате взаимодействия фармакологического вещества и соответствующих реактивных структур организма. Однако, не только эти процессы детерминируют фармакологический эффект.

Одним из основных факторов, детерминирующих реакции организма на лекарства и яды, является подключение эффективных физиологических механизмов, утвержденных и непрерывно совершенствующихся в ходе эволюции для поддерживания гомеостаза. Участие этих механизмов позволяет понять пестрый калейдоскоп изменений в различных направлениях биохимических и физиологических процессов в организме. Анализ явлений, возникающих в организме при применении данного фармакологического средства, приводит к выводу о двух группах процессов. В первую группу входят процессы, прямо возникающие в результате взаимодействия фармакологического (или токсического) вещества и организма. Другая группа изменений в организме косвенно вызывается взаимодействием с фармакологическим веществом, возникая после „подсчета" и „интегрирования" результатов этого взаимодействия. Затем, в зависимости от характера угрожающих гомеостазу результатов, подключаются механизмы адаптации, которые ввиду естества своего биологического смысла, нередко имеют характер, диаметрально противоположный возникшим в результате взаимодействия фармакологического вещества с организмом процессам.

Хорошо известны удивительные по совершенству адаптивно-компенсаторные механизмы, посредством которых поддерживается гомеостаз организма.

Например, любая кровопотеря вызывает поступление катехоламинов и ангиотензина в кровоток (671). Значительное повышение концентрации ангиотензина в определенных границах эффективно противодействует понижению давления крови в результате кровопотери (479, 480).

Каждое более выраженное действие любого фармакологического вещества также мобилизирует те или иные адаптивно-компенсаторные механизмы.

Приведем простой пример из нашей лабораторной практики (174, 175 651). При экспериментальном анализе механизмов изученной нами гермериновой алкалоидной фракции Veratrum lobelianum Bernh, мы натолкнулись на странный факт, что в сильно гипотензивно действующей дозе (опыты на собаках) эта алкалоидная

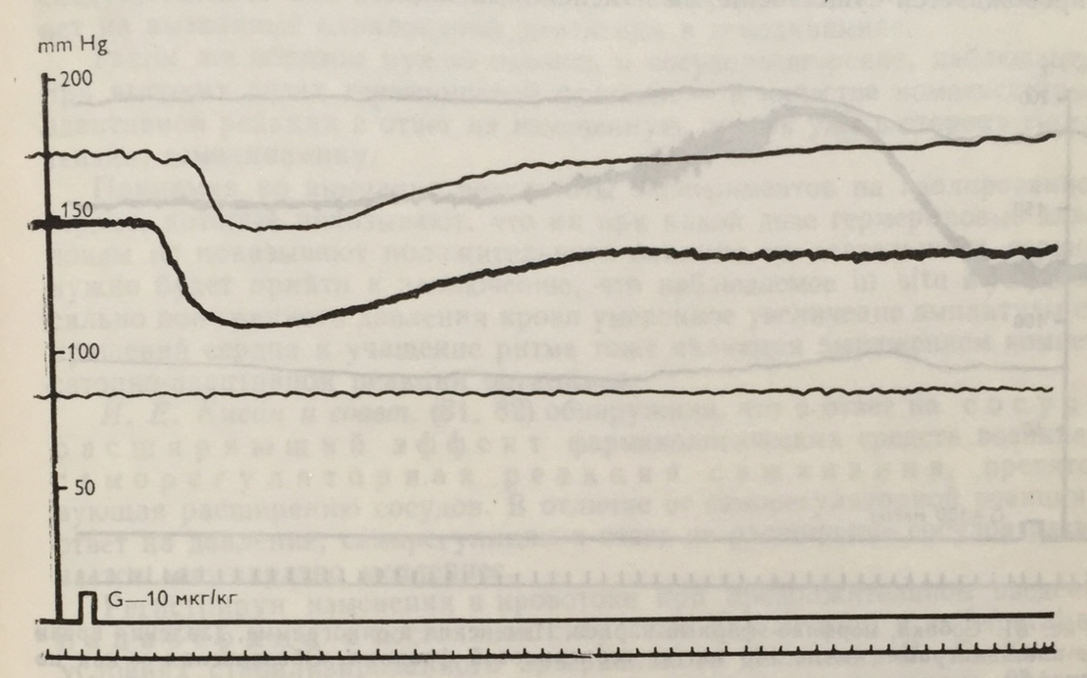


Рис. 80. Собака, морфино-эфирный наркоз. Изменения в онкограмме тонкой кишки и в давлении крови после введения в v. jugularis externa гермериновой алкалоидной фракции (G) в дозе 10 мкг/кг. Кривые сверху вниз: онкограмма тонкой кишки; уровень давления крови (измерение на сонной артерии); плетизмограмма задней лапы; нулевой уровень давления крови; время — каждые 5 сек.

фракция вызывает сужение важных сосудистых областей, а в прессорно действующих дозах в тех же областях (а дополнительно и в новых областях) наблюдается умеренное сосудорасширение. При внутривенном введении гермериновой фракции в дозах (5 и 10 мкг/кг веса), вызывающих максимальное понижение давления крови, онкографически регистрировали уменьшение объема тонких кишок и селезенки.

Плетизмография одной из задних конечностей собаки в условиях действия тех же доз алкалоидов не показала изменения объема (рис. 80).

С другой стороны, при введении гермериновой фракции в дозах (100 и 200 мкг/кг веса), вызывающих повышение давления крови, объем тонких кишок, селезенки и наблюдаемой задней конечности слегка увеличивался (рис. 81).

Блокада вегетативных ганглиев пендиомидом в дозе 3—5 мг/кг веса после двусторонней ваготомии, полностью снимает гипотензивный эффект гермериновой алкалоидной фракции, а также и изменения, регистрированные онкографически и плетизмографически.

При параллельной регистрации давления крови и сердечной деятельности (на кошке, в условиях искусственного дыхания) наблюдали, что наступающее резкое понижение давления крови при внутривенном введении гермериновой алкалоидной фракции в дозах до 50 мкг/кг веса не сопровождается существенными изменениями как в силе, так и в ритме со-

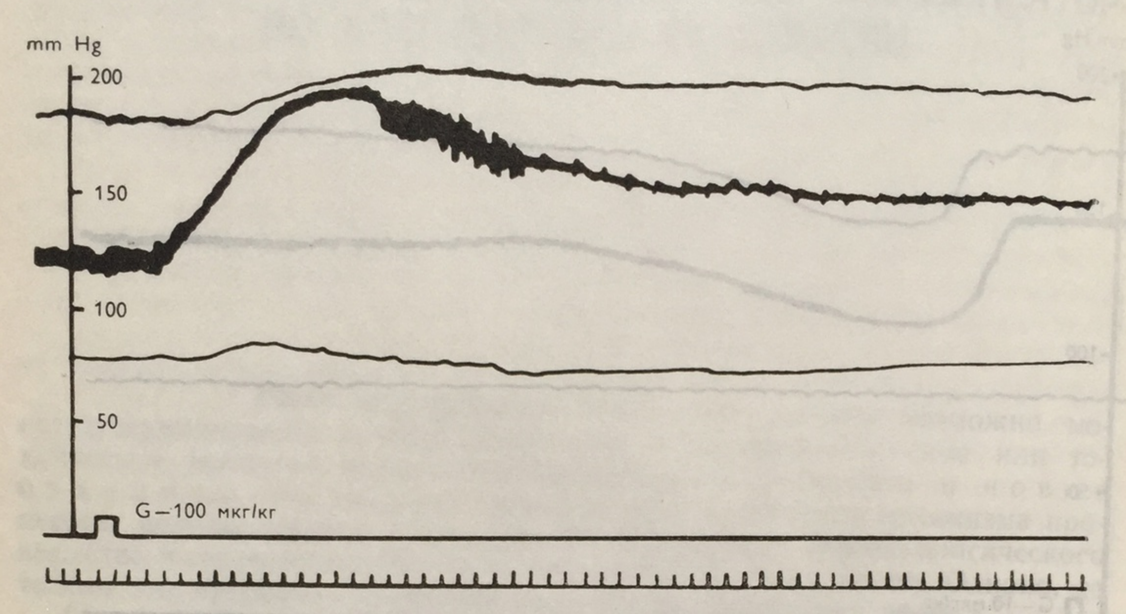


Рис. 81. Собака, морфино-эфирный наркоз. Изменения в онкограмме, давлении крови и плетизмограмме после 100 мкг/кг гермериновой фракции. Обозначения — как на рис. 80.

кращений сердца. Во время максимального понижения давления крови наблюдалось даже известное увеличение амплитуды сокращений сердца и учащение ритма.

Даже если не исключить полностью известное прямое действие гермериновых алкалоидов на сосуды, выражающееся в повышении тонуса стенки сосудов*, остается необъяснимо, почему большие дозы алкалоидов вызывают сосудорасширение. Даже при высоких дозах гермерина было обнаружено расширение сосудов и в новых областях (данные плетизмографии конечности — рис. 81). Если прибавить к этому и полное снятие сосудосуживания в области n. splanchnicus, наступающее в условиях вызванной ганглиоблокады, то напрашивается вывод, что изменения просвета сосудов в исследуемых нами областях имеют рефлекторно-компенсаторный характер. Дополнительным доказательством такой интерпретации является и последний сообщаемый здесь факт, а именно — что алкалоидная фракция в дозах, вызывающих сильное понижение давления крови, все еще не угнетает сердечную деятельность. Таким образом отпадает возможность допустить, что гипотензивный эффект гермериновых алкалоидов обусловлен их от-

* В опытах на изолированном препарате сосуда — изолированном ухе кролика по *Кравкову — Писемскому* — вливание гермериновой фракции в концентрации 1 . 10^{-10} до 1 . 10^{-4} во всех случаях вызывало умеренное суживание кровеносных сосудов, которое было тем более выраженным, чем выше была используемая концентрация.

рицательным инотропным действием. Факт, что дозы гермериновой фракции, которые сильно понижают давление крови, не угнетают сердечную деятельность, требует вывода о том, что гипотензивный эффект является результатом сосудорасширения в обширных областях. В таком случае наблюдаемое в наших опытах сосудосуживание в области n. splanchnicus следует оценить как компенсаторно-адаптивную реакцию организма в ответ на вызванные алкалоидами изменения в гемодинамике.

Таким же образом нужно оценить и сосудорасширение, наблюдаемое при высоких дозах гермериновой фракции — в качестве компенсаторно-адаптивной реакции в ответ на измененную, теперь уже в сторону гипертензии, гемодинамику.

Принимая во внимание результаты экспериментов на изолированном сердце, которые показывают, что ни при какой дозе гермериновые алкалоиды не показывают положительного влияния на деятельность сердца, нужно будет прийти к заключению, что наблюдаемое in situ в условиях сильно пониженного давления крови умеренное увеличение амплитуды сокращений сердца и учащение ритма тоже являются выражением компенсаторно-адаптивной реакции организма.

И. Е. Кисин и соавт. (81, 82) обнаружили, что в ответ на с о с у д о р а с ш и р я ю щ и й э ф ф е к т фармакологических средств возникает с а м о р е г у л я т о р н а я р е а к ц и я с у ж и в а н и я, препятствующая расширению сосудов. В отличие от саморегуляторной реакции в ответ на давление, саморегуляция в ответ на расширение сосудов развивается многократно медленнее.

Регистрируя изменения в кровотоке при продолжительном введении п а п а в е р и н а с постоянной скоростью (0,1 мг/мин) в a. femoralis в условиях стабилизированного артериального давления, *И. Е. Кисин* и *Г. Г. Чичканов* (83) наблюдали непосредственно после начала инфузии папаверина увеличение оттока крови на 30—40%. После этого, несмотря на продолжающееся вливание папаверина, кровоток начинал возвращаться к исходному уровню и часто восстанавливался полностью еще до прекращения введения вещества.

Таким образом во время введения папаверина отчетливо проявляется реакция сосудов, направленная на сохранение исходного уровня кровотока. Она препятствует развитию сосудорасширяющегося эффекта исследуемого вещества. При этом, нет сомнения, что эта реакция имеет локальный характер, т. к. симпатические нервы, регулирующие тонус сосудов, были перерезаны. Ингибирование этой сосудосуживающей реакции в ответ на вызванное папаверином расширение сосудов, было возможным только при применении в несколько раз более высоких доз, чем дозы, вызывающие отчетливый сосудорасширяющий эффект. Как подчеркивают, однако, *И. Е. Кисин* и *Г. Г. Чичканов,* саморегуляторная реакция должна быть такого типа только в условиях адекватного кровоснабжения ткани. Саморегуляция является локальной реакцией, поддерживающей кровоток на определенном уровне, соответствующем энергетическим потребностям тканей. Если это так, то саморегуляция не должна бы мешать сосудорасширяющему действую веществ при недостатке энергии. Наоборот, в условиях недостаточного кровоснабжения, как сосудорасширяющие средства, так и саморегуляция должны действовать в одном направлении для улучшения кровоснабжения органов. Может быть, именно поэтому, сосудорасширяю-

щее действие ряда препаратов при спазмах сосудов выражено значительно сильнее, чем при обычных условиях кровоснабжения (84).

Очевидно, когда оценивают действие и последействие любого фармакологического вещества на организм, всегда нужно учитывать и адаптивно-компенсаторные реакции организма.

Вместе с этим здесь следует подчеркнуть, как это уже отмечалось, что при патологических состояниях (а и в некоторых других условиях) эти адаптивно-компенсаторные реакции часто подвергаются тем или иным сдвигам, что является одним из основных факторов, детерминирующих ряд особенностей фармакологических эффектов в этих условиях.

По этой основной проблеме современной фармакологии и фармакотерапии возникает и ряд других, кроме изложенных до сих пор, вопросов. Известна решающая роль различных биологически активных продуктов присущего организму метаболизма как реализаторов фармакологического действия. Во многих случаях на эффект данного биологически активного вещества „наслаиваются" , так сказать, эффекты ряда освобождаемых им активных продуктов. Например, при вливании серотонина в легочную артерию изолированного легкого морской свинки и крысы освобождаются простагландины, „slow reacting substance" и другие активные вещества (266). Для большого числа давно используемых фармакологических веществ, для большинства представителей новых, до недавнего времени совсем неизвестных, групп фармакологических средств, было выяснено, что их действие является, прежде всего, регуляцией относительной доли активных форм эндогенных метаболитов со специфическими функциями.

Общепринято, что угнетание ритмики кишок при стимуляции симпатического нерва обусловливается освобождением норадреналина. *E. Bülbring* (330), *E. Bülbring* и *H. Kuriyama* (331) показали на taenia coli, что адреналин и норадреналин вызывают гиперполяризацию мембран гладкомышечных клеток. Есть, однако, данные, которые показывают, что катехоламины могут ингибировать кишечную деятельность и путем ингибирования освобождения ацетилхолина из окончаний парасимпатических кишечных нервов. *W. Schaumann* (694) обнаружил, что адреналин и норадреналин понижают освобождение ацетилхолина из находящегося в покое ileum морской свинки. Есть достаточно данных о том (394, 562, 568), что адреналин угнетает передачу в симпатических ганглиях (хотя некоторые авторы описали облегчающее действие). На перфузированном ганглии *W. D. Paton* и *J. W. Thompson* (613) получили данные, позволяющие принять, что часть ганглиоингибирующего эффекта адреналина обусловливается снижением образования ацетилхолина. В ходе новых исследований *E. S. Vizi* (768) и *W. D. Paton* и *E. S. Vizi* (616), проведенных на лонгитудинальных мышечных полосках ileum морской свинки, было обнаружено, что норадреналин и адреналин понижают освобождение ацетилхолина до 80% в условиях покоя и после стимуляции. Этот эффект пропорционален дозе и наступает уже при концентрации 2.10^{-7} г/мл.

Фенилэфрин и амфетамин также понижают количество освобождаемого ацетилхолина, тогда как изопреналин, допамин и метоксамин оказались неэффективными.

Феноксибензамин, фентоламин и эрготамин снимали эффект адреналина и норадреналина на освобождение ацетилхолина из мышечной полоски

как находящейся в покое, так и во время стимуляции. В мышечных полосках, полученных из животных, которым предварительно вводили резерпин и гуанетидин, было обнаружено повышение освобождения ацетилхолина как в покое, так и при стимуляции. В этих условиях норадреналин был эффективным.

Все эти данные позволяют сделать заключение, что освобождение ацетилхолина из нервной сети лонгитудинальных мышечных полосок находится под нормальным контролем симпатического нерва посредством своего рода пресинаптического ингибирования, опосредствованного через α-рецепторы. Следовательно, в органах, находящихся под двойным вегетативным контролем, выпадение симпатического контроля приведет к парасимпатическому ответу, обусловленному не только выпадением противодействия, но и повышением самой парасимпатической активности.

Угнетающее действие катехоламинов на освобождение ацетилхолина дает нам возможность заключить, что циркулирующие in vivo катехоламины контролируют нейрогенную деятельность кишок. Увеличенное выделение ацетилхолина как в покое, так и при раздражении, которое наблюдается при исчерпывании катехоламинов под действием резерпина и гуанетидина, также указывает на симпатический контроль за холинергической функцией.

Непосредственное функциональное взаимодействие симпатической и парасимпатической нервной системы должно иметь существенное значение и может объяснить некоторые загадочные явления. Так, интенсивность поноса у животных, получающих резерпин, значительно превышает ожидаемый эффект, который можно было бы ожидать только от выпадения симпатического ингибирования на гладкую мускулатуру; если одновременно с этим одно прямое торможение парасимпатической активности было бы снято, так чтобы парасимпатическое действие уже не только не имело бы противодействия на уровне эффектора, но само повышалось бы , то признаки парасимпатического действия должны быть очень выраженными. Роль прямого ингибирования симпатического нерва на эффекторы сегодня даже ставят под сомнение, и это сомнение можно перенести на некоторые органы с двойной иннервацией. Если симпатический контроль над выделением ацетилхолина, который можно рассматривать как вид пресинаптического ингибирования, сравнить с антагонизмом на эффекторном уровне, то, без сомнения, выявится физиологическое преимущество в отношение экономии при освобождении медиатора (616).

Аналогичные регулирующие влияния наблюдаются и от парасимпатического к симпатическому нерву.

Симпатические терминальные нервные волокна чувствительны на никотиновое и мускариновое действие ацетилхолина. На изолированном сердце кролика мускариновое действие низких концентраций ацетилхолина (например, 10^{-8} г/мл), равно как и стимуляция парасимпатического нерва, ведут к т о р м о ж е н и ю о б р а з о в а н и я н о р а д р е н а л и н а, вызванного путем стимуляции симпатического нерва (551, 552). Можно допустить, что выделяемый холинергическими волокнами ацетилхолин стимулирует мускариновые ингибиторные рецепторы, расположенные в терминальных адренергических волокнах, находящихся по соседству с холинергическими волокнами. Анатомическую ситуацию, благоприятствующую такому взаимодействию, предлагает описанное *N. A. Hillarp*

(478), „основное автономное сплетение“, которое существует, например, в предсердиях млекопитающих.

На изолированном сердце кролика было установлено также, что ацетилхолин затормаживает образование норадреналина, вызванное действием KCl и фармакологических веществ группы никотина (546). Во всех этих случаях считается, что ингибирующий эффект ацетилхолина опосредствован через мускариновые рецепторы терминальных симпатических волокон. Если учесть, что „основное автономное сплетение“ составлено из адренергических и холинергических терминальных волокон (396), часто идущих рядом в одной оболочке Швана (455, 734), логично допустить возможность ингибирующего холинергично-адренергического взаимодействия. Таким взаимодействием можно хорошо объяснить известную обратную активность обоих „противоположных“ отделов вегетативной нервной системы.

Это новый наглядный пример тонкой периферической саморегуляции функции. Еще до того, как были накоплены данные о существовании ингибирующих мускариновых рецепторов в симпатических окончаниях, в них были обнаружены никотиновые рецепторы. Стимуляция никотиновых рецепторов, для чего требуются высокие концентрация ацетилхолина, приводит к выделению норадреналина из симпатических окончаний. Так как мускариновые рецепторы стимулируются гораздо более низкой концентрацией ацетилхолина, чем никотиновые, четкое освобождение норадреналина может наступить только, если мускариновое действие ацетилхолина блокировано (атропином — 391, 550, 588). Иначе говоря, когда стимуляция парасимпатического нерва находится, так сказать, в физиологических границах, эффекту освобождения ацетилхолина способствует стимуляция ингибирующих мускариновых рецепторов в симпатических окончаниях (что приводит к понижению выделения антагонистически действующего норадреналина). Когда парасимпатический нерв возбуждается чрезмерно, выделяемому в больших количествах ацетилхолину, угрожающему физиологическому ходу функций, противодействует освобождаемый норадреналин (в результате стимулирования реагирующих на высокие концентрации ацетилхолина никотиновых эксцитаторных рецепторов в симпатических окончаниях).

Если на периферии преобладают взаимодействия двух отделов вегетативной нервной системы, способствующие более экономной и эффективной реализации симпатических или парасимпатических действий, то для предупреждения возможных нарушений гомеостаза, кроме возникающих в экстремальных ситуациях периферических взаимодействий противоположного типа (пример с эксцитаторными никотиновыми рецепторами в симпатических окончаниях), можно предположить наличие в целостном организме и дополнительных, так сказать — второго порядка — взаимодействий. Эти взаимодействия более высшего типа (подобно тому, что наблюдается вообще при адаптационно-компенсаторных реакциях), должны выполнять особо важную биологическую роль в предупреждении возможных нарушений гомеостаза. Поэтому этот вид взаимодействий будет обладать компенсаторным характером. Примером такого взаимодействия между симпатическим и парасимпатическим нервами могут быть результаты проведенных нами опытов, в ходе которых наблюдалось, что после фентоламина (α-блокатора), равно как и при применении адреналина на фоне действия фен-

толамина, давление крови понижается, причем параллельно с этим увеличивается амплитуда пульсовой волны, сердечная деятельность учащается (рис. 82 и 83). Это можно объяснить тем, что блокирование α-адренорецепторов дает возможность проявлению β-эффектов эндогенного (в первом опыте) или введенного (во втором опыте) адреналина. Однако, ввиду того,

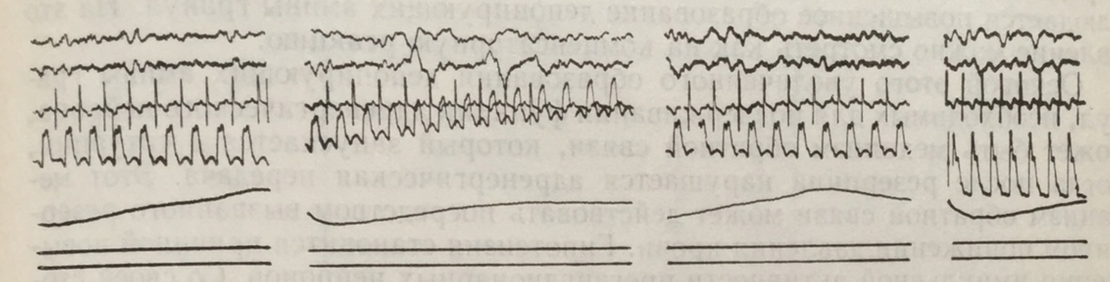


Рис. 82. Собака под морфино-эфирным наркозом. Кривые сверху вниз (при высокой скорости движения ленты полифизиографа): 1 и 2 — электроэнцефалограмма ; 3 — электрокардиограмма; 4 — давление крови в бедренной артерии; 5 — дыхание; 6 — нулевой уровень давления крови; 7 — линия, на которой отмечаются моменты введения испытуемых веществ. В первом сегменте — введение адреналина (5 мкг/кг); в третьем сегменте — введение фентоламина (0,5 мг/кг).

что при ганглиоблокаде (гексаметонием) адреналин вызывает более выраженное учащение сердечной деятельности и увеличение амплитуды сокращений сердца и что у атропинизированной собаки α-адреностимулятор нор-

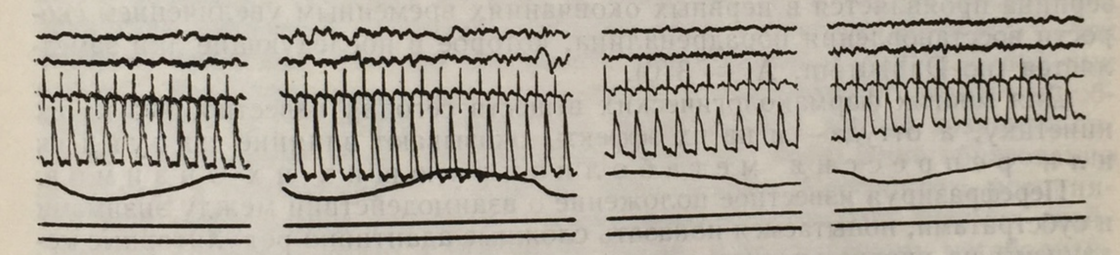


Рис. 83. Собака под морфино-эфирным наркозом. Обозначения как на рис. 82. Собаке вводили предварительно 0,5 мг/кг фентоламина. В первом сегменте — введение 5 мкг/кг адреналина на фоне α-адреноблокады; в третьем сегменте — введение той же дозы адреналина на фоне уже затихшей α-адреноблокады.

адреналин дает более выраженный прессорный эффект, следует допустить, что прессорный эффект норадреналина и адреналина интегрирует и компенсаторные парасимпатические, соотв. холинергические, влияния (противодействующие прессорному адренергическому действию) периферического, равно как и рефлекторного, генеза.

Когда мы говорим о компенсаторно-адаптивных реакциях, нужно иметь ввиду, что мы все еще находимся преимущественно на феноменологической ступени знаний. Мы могли бы претендовать на знание сути этих процессов только после вскрытия их молекулярных механизмов.

Для ясности мы позволим себе привести еще один пример. Как уже было сказано, резерпин блокирует улавливающие механизмы депонирую-

щих биогенные амины гранул в адренергических аксонах. Поэтому создаются благоприятные условия для расщепления катехоламинов под действием моноаминооксидазы. Симпатические окончания беднеют норадреналином, что приводит к затруднению, вплоть до временной невозможности передачи симпатических импульсов. Наряду с этим после резерпина наблюдается повышенное образование депонирующих амины гранул. На это явление можно смотреть как на компенсаторную реакцию.

Основой этого увеличенного образования депонирующих амины гранул, необходимых для поддерживания функции адренергического нейрона, может быть механизм обратной связи, который запускается в ситуации, когда после резерпина нарушается адренергическая передача. Этот механизм обратной связи может действовать посредством вызванного резерпином понижения давления крови. Гипотензия становится причиной повышения импульсной активности преганглионарных нейронов. Со своей стороны, повышенная импульсная активность индуцирует повышенный синтез белков в нейронах. Следовательно, в этой ситуации можно ожидать, что в адренергических нейронах увеличится образование протеинсодержащих депонирующих амины гранул. Установлено также, что после резерпина увеличивается содержание одного другого белка в адренергических нейронах — тирозин-гидроксилазы — лимитирующей скорость синтеза норадреналина энзима. Это увеличение тирозин-гидроксилазы можно предупредить, если поток импульсов к ганглиям пересечь путем преганглионарной денервации или путем применения ганглиоблокаторов.

Повышенное образование и перенос депонирующих амины гранул, наблюдаемое в аксонах в интервале от третьего до шестого дня после резерпина проявляется в нервных окончаниях временным увеличением скорости восстановления норадреналина, которое в последующие дни замедляется (по Dahlström, A. — 370).

Для многих фармакологических веществ сегодня известно, что на их кинетику, а оттуда — и на их эффекты оказывают влияние и н д у к ц и я или р е п р е с с и я м е т а б о л и з и р у ю щ и х и х э н з и м о в.

Перефразируя известное положение о взаимодействии между энзимами и субстратами, попытаемся показать сложные адаптивно-регуляторные механизмы на уровне энзимов, приводимых в действие лекарствами в процессе их энзимной биотрансформации. Продукт метаболизма лекарства, сразу после образования, начинает непосредственно угнетать (репрессировать) энзим, который катализировал его получение. Этот вид репрессии со стороны продукта широко распространен в энзимных реакциях, катализирующих практически необратимые процессы, имея характер простейшей о т р и ц а т е л ь н о й с в я з и. Это относится и к случаям, когда метаболизирование лекарства является результатом действия полиэнзимной системы (рис. 84) — по К. А. Кафиани (79).

Если концентрация конечного продукта субстрата или лекарства Д по каким-либо причинам повышается, то это вызывает ингибирование активности энзима E_4 (т. е. смещение равновесия реакции Г⟶Д в обратную сторону). Это приводит к накоплению предшествующего промежуточного продукта (Г) с последующим ингибированием энзима E_3 и т. д. — т. е. „ингибирование посредством продукта".

Возможно, что такой способ саморегуляции в условиях действия полиэнзимных систем встречается в ряде случаев, однако его широкое исполь-

зование было бы невыгодным для клетки, так как он связан с расточительным расходованием энергии. И действительно, при энзим-субстратных реакциях в клетках широко используется другой, значительно более эффективный и экономный способ регуляции, также с характером отрицательной обратной связи. В целом ряде биохимических систем даже при

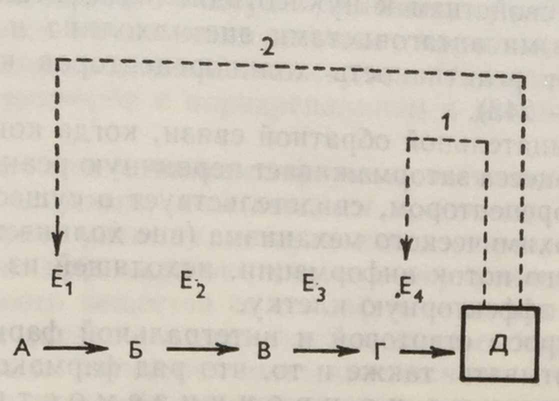


Рис. 84. Схема регуляции работы полиэнзимной системы действием продукта по механизму отрицательной обратной связи.

незначительном повышении концентрации конечного продукта (Д) наступает прямое ингибирование активности первого энзима (E_1) по цепи реакций — („ретроингибирование") — по К. А. Кафиани — 79.

Исходя из изложенного можно считать, что управление и саморегуляция в энзимных системах вообще, а, очевидно, и в метаболизирующих лекарства энзимных системах, определяются свойством некоторых, так сказать, ключевых энзимов принимать информацию о „выполненной ими работе". Эта информация материализована в концентрации продукта, образованного из субстрата (лекарства) под влиянием данной энзимной системы. Повышение этой концентрации вызывает замедление образования продукта, а понижение — ускорение образования. Способность восприятия этой информации определяется наличием в некоторых энзимах двойственной специфичности: к субстрату (соотв. к подлежащему метаболизированию лекарству) и к ингибитору (т. е. к продукту метаболизма).

Во всех этих случаях, в конечном счете, речь идет об изменении *активности* энзима, посредством чего обеспечивается саморегуляция системы „энзим — продукт", действующей по механизму отрицательной обратной связи.

Другой механизм касается систем, от которых зависит синтез энзимных молекул. В этом случае регулируется *количество* молекул энзима. Здесь поток информации о составе среды также по механизму обратной связи поступает в генетический аппарат клеток и систем регуляции синтеза белков и вызывает более длительно действующие приспособительные изменения. Эти изменения могут иметь как положительный (стимулирование биосинтеза энзима или „индукция"), так и отрицательный характер (ингибирование биосинтеза энзима или „репрессия").

Вообще имеющий широкое место в саморегуляции физиологических и биохимических процессов принцип обратной связи играет важную роль в окончательном моделировании фармакологического эффекта.

В экспериментах на сердце моллюска, а также на низших и высших позвоночных было показано, что конечный эффект холинергического процесса (вызванного путем стимуляции парасимпатического нерва или путем введения холиномиметических веществ), проявляющийся посредством торможения акта сокращения, сопровождается освобождением миокардом веществ, близких по свойствам к нуклеотидполифосфатам. Эти вещества являются конкурентными антагонистами ацетилхолина и понижают или полностью блокируют реактивность холинорецепторов к ацетилхолину (по Турпаев, Т. М. — 243).

Наличие этой отрицательной обратной связи, когда конечный продукт холинергического процесса затормаживает первичную реакцию между ацетилхолином и холинорецептором, свидетельствует о существовании в эффекторной клетке биохимического механизма (вне холинэстеразного механизма), регулирующего поток информации, исходящей из нервной системы и поступающей в эффекторную клетку.

Рассматривая вопросы стартовой и интегральной фармакологической реакции, следует учитывать также и то, что ряд фармакологических веществ, оказывая в л и я н и я н а п р о н и ц а е м о с т ь тех или иных мембранных систем, облегчают или затрудняют проявление физиологических эффектов гормонов, медиаторов, биологически активных полипептидов, электролитов и пр. А все это интегрируется в конечный эффект фармакологического вещества.

В процессе взаимодействия некоторых лекарств с организмом одновременно или последовательно в к л ю ч а ю т с я р а з л и ч н ы е р е ц е п т о р ы. Удельная доля генерируемых в них стимулов в оформлении интегрального фармакологического эффекта определяется всей сложной ситуацией в организме.

K. Turnheim и *W. Stühlinger* (746) проводят опыты на 2 группах собак, которым через каждые 15 мин. делают 3 внутривенных вливания норадреналина. Животным одной группы за 20 минут до начала первого вливания вводили внутривенно по 2 мг/кг пропранолола. У первой группы собак (без пропранолола) наблюдалось постепенно развивающееся в течение первой инфузии понижение наступившего в начале повышения давления крови. Поток крови в бедренной вене непосредственно после начала вливания понижался, а в ходе дальнейшего вливания, однако, снова увеличивался, так что и сопротивление стенки бедренной вены после начального сильного повышения до конца вливания постепенно уменьшалось.

При втором и третьем вливании начальные изменения были гораздо более слабо выраженными, но и тогда наблюдалось то же самое протекание во времени изменений в давлении, кровотоке и сопротивлении сосудов в бедренной области, как и во время первой инфузии. Эти явления развития толерантности к действию норадреналина на кровоток бедра были полностью предупреждены посредством предварительного введения пропранолола. Из этого следует, что развивающееся привыкание к сократительному действию норадреналина на периферические сосуды следует отнести за счет проявления метаболического действия этого катехоламина, опосредствованного через β-рецепторы. Тот факт, что эти действия норадреналина можно предупредить применяя пропранолол, позволяет оценивать их как результат взаимодействия α-адреномиметика с β-адренорецепторами. При этом, результаты вышеизложенных опытов позволяют заключить,

что эти метаболические действия норадреналина детерминируют постепенно возрастающее понижение чувствительности гладкой мускулатуры сосудов к α-симпатомиметическому сосудосуживающему действию.

Интересно отметить, что наблюдаемые явления развития толерантности в сосудистой области бедра к сосудосуживающему действию норадреналина не обнаруживаются в отношение легочного кровотока и в отношение влияния норадреналина на деятельность сердца. Очевидно, возможности взаимодействия β-рецепторов с норадреналином в различных органах весьма различаются.

Формирование почти каждого фармакологического эффекта является исключительно сложным, комплексным процессом. Как уже было подчеркнуто, стартовая реакция, которая является результатом возбуждения соответствующего эффектора от стимула, генерированного при взаимодействии лекарственного вещества со специфическим для него рецептором, во многих случаях далеко не покрывается манифестирующимся фармакологическим эффектом. Причиной этого является то, что фармакологический эффект интегрирует в себе индуцированные им адаптивно-компенсаторные и ряд других реакций, наступающие в результате нарушения гомеостаза, изменяющихся свойств различных тканевых и клеточных элементов, изменяющейся реактивности различных структур и организма в целом. В ходе основного действия лекарства на передний план могли бы выступать эффекты от дополнительных взаимодействий лекарства с организмом. И так как все эти, присоединяющиеся к стартовой реакции, дополнительные эффекты лекарства сильно изменчивы по своему количественному и качественному проявлению в соответствии с условиями реализации конкретного действия лекарства, его интегральный эффект сильно варьирует для каждого индивидуума в отдельности.

ВОЗМОЖНОСТИ НАПРАВЛЕННОГО ИЗМЕНЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА И РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА

Нахождение фармакологических веществ или таких условий применения известных фармакологических средств, которые позволили бы оказать влияние в желаемом направлении на реактивность организма к используемым или другим фармакологическим веществам, имело бы исключительное практическое (и теоретическое) значение. Для того, чтобы можно было предвидеть, а отсюда и регулировать конкретную фармакологическую реакцию, необходимо выяснить причины, детерминирующие сдвиги от типичного эффекта изучаемого фармакологического вещества.

Это можно осуществить, если перейти от феноменологично-описательной формы эксперимента и клинического наблюдения к познанию сущности конкретного взаимодействия между фармакологическим веществом и организмом.

Феноменологично-описательный подход в области экспериментальной фармакологии играл, и продолжает играть и будет играть важную роль в расширении наших знаний по основному вопросу как фармакологии, так и терапии — ч т о происходит после поступления лекарства в организм, т. е. какой эффект, какие изменения в функциях организма наступают под влиянием лекарства. Однако, этот вопрос в своей элементарной форме не удовлетворяет не только фармаколога, но и клинического терапевта. Как уже было изложено, множество факторов, одни из которых связанные с фармакологическим веществом, другие — порождаемые организмом, вносит огромное число коррективов в эффекты любого лекарства. Уточнение детерминант этих коррективов, т. е. вскрытие факторов, определяющих сдвиги от принятых в качестве типичных эффектов фармакологических веществ на настоящем этапе развития фармакологии и фармакотерапии по своему практическому значению не уступает значению открытия новых лекарств. И даже в тех случаях, когда мы вынуждены, ввиду ограниченности наших исследовательских возможностей, остаться в сфере эмпирики в этой области, полученные результаты имеют большое значение. Иметь возможность показать, как изменяется эффект данного лекарства в определенном возрасте человека, или при определенном режиме питания, или при определенном заболеваниии — такая информация по своему значению действительно близка к значению предполагаемого нового лекарства.

о котором мы знаем, что оно лечит данное заболевание, но мы еще не поняли каким образом оно лечит. Вывод ясен — накопление знаний такого характера с каждым днем обгоащает т а к т и ч е с к и е возможности терапевта, позволяя ему действовать в соответствии с конкретными условиями. Это — важный этап перерастания схематической терапии в настоящем смысле слова в рациональную терапию.

Высоко оценивая по вышеизложенным соображениям каждый новый факт в этой области исследований, нужно сказать, что на настоящем этапе развития экспериментально-теоретической фармакологии этот вид знаний уже тоже не удовлетворяет нас. Сегодня мы стремимся с наибольшей полнотой выяснить все биохимические, биофизические, клеточные и молекулярные изменения, наступающие в организме как прямое или косвенное следствие взаимодействия фармакологического вещества с реактивными структурами, изменения, которые в конце концов проявляются в конкретном фармакологическом эффекте. При этом и здесь в равной степени важно вскрыть как общие биохимические, клеточные и другие механизмы действия данного лекарства, так и выяснить сдвиги этих общих механизмов, детерминированные конкретными условиями, в которых протекают взаимодействия лекарства с организмом, т. е. выяснить детерминанты конкретных фармаколгоических действий и эффектов. Может быть мы имеем право ожидать, что расширение познаний в этой области предоставит возможность терапевту выйти из ограниченной сферы тактических подходов и создать настоящую с т р а т е г и ю эффективной лекарственной борьбы с болезнью. До тех пор, пока наши знания ограничиваются лишь тем, например, что при определенном нарушении функции печени токсичность данного антибиотика сильно возрастает, единственным правильным тактическим подходом, которым мы можем воспользоваться, является отказ от применения этого антибиотика, как бы он ни был необходим. Если, однако, выяснить, что токсичность химиотерапевтического препарата обусловливается ингибированным биосинтезом микросомальных энзимов печени, то предпринимая стратегический обход при помощи назначения какого-нибудь из известных и подходящего для данного случая энзимного индуктора, мы можем создать условия, позволяющие проводить лечение этим антибиотиком.

Особенно велико значение детерминант, происходящих из различий в реактивности организма (обусловленных видом, полом, возрастом, текущими возникающими изменениями в функциональном состоянии организма, патологическими процессами и пр.). Но, что значит — особенности реактивности организма? Это означает — детерминированный той или иной причиной, отличный от обычного, ход биохимических и биофизических процессов в организме. У нас имеются все основания считать, что умножение знаний в этой области позволит открыть дорогу в новое, исключительно интересное и перспективное направление в современной фармакологии — с помощью фармакологических веществ получить возможность регулировать реактивность организма вообще и конкретнее — к лекарствам.

Вопросов много и они исключительно сложны — одновременно действуют множество детерминант, и каждое фармакологическое вещество оказывает сложное, многостороннее действие.

Как было подчеркнуто в разделе о „полирецепторных" фармакологических средствах и о „мултипотентных" рецепторах, даже такие фармаколо-

гические соединения, которые на первый взгляд внушают уважение своей строгой избирательностью, как, например, — серотонин и антисеротонины, гистамин, α- и β-адренергические стимуляторы и блокаторы, как норадреналин и фентоламин, соотв. изопропилнорадреналин и пропранолол, холинолитик атропин и холиномиметик ацетилхолин, — оказывается, далеко не исчерпывают свой эффект при взаимодействии со специфическими рецепторами. Норадреналин нельзя классифицировать исключительно как α-адренергик, а изопротеренол — исключительно как β-адренергик. Норадреналин дает и β-адренергические и антисеротониновые эффекты. С другой стороны, изопропилнорадреналин, хотя и в относительно высоких дозах, дает α-адренергические эффекты; ему тоже присуще блокирующее действие на серотониновые рецепторы. Для прекурссора адреналина и норадреналина — допамина — существуют специфические рецепторы. Об этом говорит факт, что допамин дает эффекты, которые нельзя снять ни α-, ни β-адреноблокаторами. Наряду с этим, однако, допамин оказывает и слабое α- и β-адренергическое действие.

Учитывая различия в физиологических эффектах этих трех катехоламинов (адреналина, норадреналина и допамина) и их цепную биохимическую связь, ясно, какие изменения в „реактивности" организма на фармакологические вещества могут наступить при малейшей „осечке" даже только в скорости реакций, находящихся в основе биотрансформации этих катехоламинов друг в друга. Ясно, также, что фармакологические вещества, которые могли бы воздействовать на различные звенья этих превращений, будут изменять „реактивность" организма на те фармакологические вещества, которые осуществляют свой эффект путем влияния на кинетику катехоламинов.

Есть множество веществ, которые характеризуются исключительно многосторонней активностью. Ярким примером в этом отношении являются психофармакологические вещества фенотиазинового ряда, некоторым из которых присуще антагонистическое действие одновременно к холиномиметикам, серотонину, катехоламинам, гистамину и гистаминоподобным веществам.

В группе адреноблокирующих веществ дело усложняется рядом их „неспецифических" действий. α-адреноблокирующие эффекты часто сочетаются с антигистаминными, антихолинергическими и антисеротониновыми действиями. Некоторые α-адреноблокаторы оказывают и центральнонервные, прямые мышечные, сосудосуживающие и утеротонические действия. Для большинства β-адреноблокаторов характерно выраженное антиаритмическое действие (302, 532, 702, 728). При этом, в экспериментах с пронеталолом (559) и с пропранололом (485) было обнаружено, что аритмии, вызванные действием дигиталиса, угнетаются d-изомерами так же хорошо, как и рацематами, хотя d-изомеры пронеталола или пропранолола оказывают значительно более слабое β-адреноблокирующее действие. Опыты на препарате предсердия, взятого из предварительно атропинизированных морских свинок (425, 774), показали, что содержание симпатомиметических аминов в мышце сердца не оказывает влияния на положительное инотропное и токсическое действие строфантина. Эта находка противоречит взгляду, что антитоксическое действие β-адреноблокаторов при строфантиновом отравлении детерминируется β-адреноблокадой. С другой стороны, пропранолол блокирует положительное хронотропное действие

(препарат атропинизированного предсердия кролика) как введенного, так и освобождаемого в результате прямого электрического раздражения норадреналина (737).

Многосторонность взаимодействий фармакологических веществ в организме, а отсюда и значительное многообразие в спектре их эффектов представляют дополнительную, в некоторых случаях — исключительную трудность на пути усилий предвидеть и регулировать конкретный фармакологический эффект.

Но несмотря на всю сложность поставленного на рассмотрение вопроса, сегодня уже можно видеть некоторые перспективы направления эффектов фармакологических веществ.

ИНДУКЦИЯ И РЕПРЕССИЯ МИКРОСОМАЛЬНЫХ ЭНЗИМОВ ПЕЧЕНИ, МЕТАБОЛИЗИРУЮЩИХ ЛЕКАРСТВА

Свойства многих фармакологических веществ служить в качестве индукторов или репрессоров микросомальных энзимов печени предоставляют потенциальную возможность направлять эффекты лекарств.

Факт, что максимальный эффект фармакологических веществ, стимулирующих собственную и других лекарственных веществ биотрансформацию, обычно развивается после значительного латентного периода, говорит против возможного допущения, чтобы эффект этот обусловливался блокированием некоторых механизмов, действующих ингибирующе на микросомальные энзимы или изменениями в проницаемости мембран микросом.

На фоне действия энзимных индукторов (фенобарбитал, фенилбутазон, хлорциклизин и пр.) наблюдается повышение энзимной активности через 24 часа, причем для достижения максимальной активности необходимо несколько дней (335).

Как с основанием отмечает *B. B. Brodie* (322) ни один биохимик при изучении любой энзимной реакции не позволил бы себе добавить к системе энзим — субстрат какую бы то ни было субстанцию, не выяснив предварительно, активирует ли она или ингибирует энзимный процесс. Однако, этим требованием очень часто пренебрегают при многократном применении одного и того же лекарства, или при комбинированном применении нескольких лекарств, или при замене одной лекарственной терапии другой. Очевидно, что важное свойство многих лекарств регулировать биосинтез энзимов, метаболизирующих лекарства, следует принимать во внимание при любой более длительной и при каждой комбинированной терапии.

Здесь возникают несколько групп вопросов. Рассмотрим вопрос хронической токсичности лекарств. Ежедневное введение, например, высоких доз фенилбутазона (100 мг/кг веса) собакам в первые пять дней дает ряд токсических эффектов (анорексию, атаксию и пр.). После активирования энзимов, метаболизирующих фенилбутазон, что приводит к понижению уровня фенилбутазона в плазме (несмотря на продолжающееся введение таких же высоких доз), токсические эффекты исчезают (332). Что же следует принять как более важное — токсические эффекты, наблюдаемые

в первые пять дней, или отсутствие токсических эффектов при использовании лекарства долгие месяцы и годы?

B. B. Brodie (322) рассуждает следующим образом. Допустим, что данный медикамент, применяемый в высоких дозах, активирует гипофизарно-надпочечную систему, вызывая таким образом обратимое ожирение печени. Если это лекарство стимулирует собственный метаболизм, то его уровень в плазме в ходе длительного лечения может понизиться до значений, уже не активирующих гипофиз, и обратимое ожирение печени может исчезнуть. Если бы это лекарство было исследовано в крупной лаборатории, то его отбросили бы по причине наступления инфильтрации жиров в печень в конце 6-го или 10-го дня. Однако, при поверхностном испытании лекарства, при исследовании печени подопытных животных только через месяц спустя применения лекарства переходное ожирение не будет замеченным и лаборатория спокойно выдаст визу на выпуск лекарства в продажу. В таком случае — которой из двух лабораторий принадлежит право?

Последствия индуцирующего действий некоторых субстанций на метаболизирующие лекарство энзимы могут быть самыми различными и весьма серьезными. Так, известны случаи значительных недоразумений в результатах фармакологических исследований, которые получаются при опрыскивании вивариумов инсектицидами из группы хлорсодержащих углеводородов. Пренебрежение энзимоиндуцирующим действием инсектицидов приводило к глубоким извращениям фармакокинетики, а отсюда — и в эффектах исследуемых лекарств (322).

Выше было подчеркнуто большое значение энзимной индукции в формировании интегрального эффекта лекарственных комбинаций. Фенобарбитал и дифенилгидантоин имеют аддитивное действие в отношение вызванных действием электрошока судорог у мышей. Если, однако, животные получали фенобарбитал и затем дифенилгидантоин, то антисудорожное действие дифенилгидантоина, по-видимому, как будто блокируется фенобарбиталом. По сути дела, отсутствие эффекта со стороны дифенилгидантоина обусловливается не блокированием его действия, а ускорением его метаболизирования посредством вызванной фенобарбиталом энзимной индукции. Вот почему, когда мы рассматриваем механизмы, осуществляющие явления потенцирования и антагонизма при лекарственных комбинациях, всегда следует учитывать и возможные энзимные индукцию и репрессию. Так, потенцирующее действие хлорацизина в отношение фенамина (по тесту „фенаминовая стереотипия“) обусловливается не только его влиянием на центральные адренергические структуры, но и ингибированием процессов биотрансформации фенамина. В этом отношении хлорацизин близок к ипрониазиду, SKF 525-A, дезипрамину, которые также ингибируют метаболизм фенамина (2).

Если пренебрежение возможностями энзимной индукции и репрессии может быть источником серьезных ошибок в доклинической оценке нового лекарства, то то же самое относится и к клиническому испытанию. Внушающие уважение своей кажущейся объективностью и обоснованностью сравнительные сопоставления эффектов новоиспытуемого лекарства с эффектами принятого в качестве эталона, утвержденного в клинике, эффективного препарата с идентическим действием путем последовательного применения на одном и том же больном, могут привести к глубоко невер-

ным выводам. В таких случаях всегда существует реальная возможность, чтобы второй использованный препарат проявил на вид пониженную или повышенную активность (в зависимости от возможного энзиминдуцирующего или репрессирующего действия первого использованного лекарства).

Непрерывно обогащающиеся знания о влиянии лекарств на лекарство-метаболизирующие энзимы в настоящее время служат главным образом для проведения фармакотерапии, теснейшим образом связанной с реальными соотношениями действующих в организме количеств лекарств. Однако, расширение наших познаний в этой области раскрывает и новые перспективы. Ускоряя известными энзимными индукторами метаболизирование данного лекарства, мы могли бы направленно регулировать длительность и силу его действия, способствовать освобождению организма от количеств, превышающих оптимум и угрожающих, таким образом, организму интоксикацией. Особое значение могут иметь здесь те энзимные индукторы, которые характеризовались бы специфичностью своего действия. В этом направлении мы располагаем определёнными данными. Например, синтез расщепляющих гексобарбитал, амидопирин и фенилбутазон энзимов стимулируется фенобарбиталом, но не бензпиреном, так как бензпирен отчетливо более активен при индуцировании усиленноло N-деметилирования аминоазокрасителей (по 696). Некоторые гормоны, по-видимому, также играют роль более или менее специфических активаторов энзимного синтеза. Разовое введение трииодтиронина тиреоидэктомированным крысам вызывает увеличение тлюкозо-6-фосфатазы и $NADPH_2$-цитохром-*c*-редуктазы в микросомах печени (545). Кортикоиды действуют как индукторы триптофанпиролазы. Ко-энзимный синтез можно в известной степени избирательно стимулировать посредством обильного притока соответствующих витаминов и других составных элементов (металлов).

Для предупреждения опасности генетически детерминированной недостаточности глюкуронилтрансферазы проводятся опыты для стимулирования биосинтеза энзима с помощью лекарств — энзимных индукторов. Лекарственная энзимная индукция, с перспективой развития в многообещающее направление фармакотерапии, в данном случае осуществляется с помощью барбитуратов.

В качестве индукторов глюкуронилтрансферазы барбитураты могут оказать ценный лечебный эффект при гипербиллирубинемии у недоношенных детей и у новорожденных. В последнее время имеются наблюдения, которые показывают, что индукция микросомальных энзимов печени может иметь терапевтическое значение при заболеваниях, характеризующихся сверхобразованием стероидных гормонов.

Применяя энзимные репрессоры, мы могли бы ожидать эффект от данного лекарства и тогда, когда в обычных условиях эффекта нет. Однако, такой подход имел бы реальное значение только тогда, когда будут найдены (если это вообще окажется возможным) энзимные репрессоры с достаточной избирательностью действия. Полиэнзимные ингибиторы типа SKF 525-A, очевидно, не могли бы иметь практического значения.

Несмотря на трудности, перед которыми мы стоим в этой области (ввиду значительной неспецифичности метаболизирующих лекарства энзимов), уже намечаются определенные перспективы для нахождения веществ по крайней мере с относительной специфичностью своего ингибирующего влияния на биосинтез энзимов, метаболизирующих лекарства. Так, бро-

моводородная соль 2,4-дихлор-6-фенилфеноксиэтилдиэтиламина (Lilly 18947) подчеркнуто ингибирует метаболизм аминопирина, ацетата β-диэтиламиноэтилфенилдиалила (CFT 1201), хлорциклизина; некоторые дериваты малоновой кислоты и хлорамфеникол оказывают особенно подчеркнутое ингибирующее влияние на биотрансформацию барбитуратов и пр.

ДРУГИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ВЛИЯНИЯ НА МЕТАБОЛИЗИРУЮЩИЕ ЛЕКАРСТВА ЭНЗИМЫ

Концентрация энзимов вообще может изменяться не только путем индуцированных изменений в биосинтезе энзимов, но и посредством вызванного некоторыми фармакологическими веществами ускорения или, наоборот — замедления процессов энзимного расщепления. Известно, что период полураспада энзимов весьма различен. Например, для мышечной альдолазы он составляет 20 дней, для каталазы — 1 день, для триптофанпиролазы крысы — только 2 часа (по Scheler, W. — 696). Удлинение этого периода по фармакологическому способу приведет к повышению концентрации соответствующего энзима и, следовательно, к повышенной энзимной активности. Ускорение распада энзима приводит к понижению его концентрации и к соответствующему понижению энзимной активности. Если эти влияния на распад энзимов относятся и к метаболизирующим лекарства энзимам, то мы могли бы таким образом влиять на кинетику соответствующего лекарства в организме, а отсюда — и на его эффекты.

Если речь идет об энзимах, участвующих в биотрансформации освобождаемых лекарствами активных метаболитов (медиаторов, биологически активных полипептидов и т. п.), то это тоже может быть способом регуляции фармакологического эффекта.

И по другим механизмам, посредством фармакологических средств можно достичь относительного повышения энзимной активности и таким образом — направленных изменений фармакологического эффекта других фармакологических веществ. Так повышение энзимной активности можно получить при помощи хелатно связывающих веществ для энзимов, которые инактивируются следами тяжелых металлов, или посредством редуцирующих агентов для тиоловых энзимов, чувствительных к редуцирующим веществам, или путем прибавления Кофакторов для энзимов, которые находятся в условиях недостаточности соответствующего Ко-фактора (например, витамина) и пр.

В других случаях фармакологическим путем можно ингибировать активность энзимов, участвующих в метаболизировании некоторых лекарств, и таким образом также регулировать эффект лекарства. Известны, например, многие фармакологические вещества, которые могут ингибировать активность расщепляющего инсулин энзима инсулиназы. Таким образом действуют, кроме продуктов частичного гидролиза инсулина, и другие пептиды, а также и совсем простые химические соединения, как индолил-3-уксусная кислота, 2,4-дихлорбензольная кислота и пр. Очевидно, все эти продукты, не оказывая непосредственного антидиабетического действия, будет потенцировать эффект инсулина. Для

ряда энзимов, расщепляющих белки — пищеварительные ферменты (трипсин), энзимы крови (плазмин, калидиногеназа, тромбин) — известно множество ингибиторов (эпсилон-аминокапроновая кислота, пара-аминометилбензольная кислота, некоторые пептиды), большинство которых находит и клиническое применение. Однако, здесь мы входим в область, где очень трудно разграничить то, что мы обсуждаем как возможность направленного изменения реакций биологических систем на фармакологические вещества посредством других фармакологических веществ, от того, что мы привыкли рассматривать как обычные фармакологические эффекты. Чем глубже мы входим в анализ механизма действия давно известных и новых лекарств, тем чаще вскрываются энзимные воздействия как причина их биологических эффектов. При этом, энзимное ингибирование играет более важную роль, чем энзимное активирование. Ингибиторы энзимов имеют, в качестве фармакологических веществ, многостороннее клиническое применение. Наряду с этим и большое число ядов является типическими энзимными ингибиторами. О значении энзимного ингибирования для фармакологического действия достаточно перечислить такие группы фармакологических веществ, как ингибиторы холинэстеразы, фосфатаз и других эстераз, карбоангидратазы, цитохромоксидазы, монооксидазы и метилтрансфераз, каталаз, тромбина или фибринолизина, дегидрогеназ и оксидаз, декарбоксилаз и многих других.

Лекарственное ингибирование энзимов, расщепляющих биологически активные субстраты (ацетилхолин, катехоламины, серотонин, гистамин, биологически активные пептиды), приводит к накоплению этих субстратов в тканях и к проявлению типичных для них эффектов. Наоборот, если ингибировать энзимы, участвующие в биосинтезе этих активных субстанций от их биологически неактивных предшественников, то это приводит к снижению их содержания в тканях с совершенно иной симптоматикой (по Scheler — 696).

РЕГУЛЯЦИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ПУТЕМ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ

Учитывая исключительную роль биологических мембран в резорбции, распределении в организме и выделении лекарств, очевидно, что средства, которые могут влиять на проницаемость мембран, можно использовать для эффективного направленного изменения кинетики лекарств, а оттуда — для изменения их эффектов.

Ионы кальция понижают проницаемость клеточных мембран, а также и размер мембранных пор, что можно показать измеряя проникновение красящего вещества с известным размером частиц в клетку. Предполагается, что эффект кальция на проницаемость мембран обусловливается определенными влияниями на межклеточный цемент, который при отсутствии кальция расслабляется. В связи с этой ролью кальция естественно ожидать, что вещества, связывающиеся хелатно с ним, повысят проницаемость мембран. Некоторые считают, что и циклический аденозинмонофосфат может действовать в качестве хелирующего агента. Субстанции, влияющие

на метаболизм кальция, как паратиреоидный гормон, витамин D, также оказывали бы непрямой эффект на проницаемость, а отсюда — и на эффекты ряда лекарств.

Растворители, обладающие одновременное гидрофильными и липофильными свойствами, могли бы повышать проницаемость мембран для нелипидных субстанций. Типичным растворителем такого характера является, например, диметилсульфоксид (DMSO). Он ускоряет кишечный транспорт глюкозы посредством простой диффузии и может обеспечить резорбцию через кожу многих лекарств, которые не резорбируются другим способом.

Стероиды являются нормальными компонентами клеточных мембран и некоторые из них оказывают резкое влияние на проницаемость. Некоторые стероидные гормоны повышают проницаемость, тогда как дигиталисоподобные стероиды могут понизить пассивную проницаемость через мембраны.

Вещества, которые взаимодействуют с SH-группами, также влияют на клеточную проницаемость, так как эти группы можно рассматривать, как неделимую часть мембранной структуры. Например, иодацетат является ингибитором натриево-калиевого насоса в красных кровяных клетках. Так как SH-группы играют определенную роль в формировании пор мембран, то гормоны, действие которых основывается на SH—SS-взаимодействии, также могут влиять на проницаемость мембран. К этой группе можно отнести циклические пептидные гормоны (вазопрессин, окситоцин), а также и инсулин. Как было подчеркнуто выше, транспортные системы имеют свои специфические рецепторы, с которыми связываются транспортируемые субстанции. Однако, ряд веществ с подобной транспортируемым веществам конфигурацией, могут входить в конкурентные взаимоотношения с ними. Это другой способ регуляции кинетики некоторых фармакологических веществ в организме.

Например, секретирование пенициллина в просвет почечных канальцев осуществляется посредством активного транспорта. Так как пенициллин является слабой кислотой, то и другие слабые кислоты могут конкурировать для использования его транспортной системы. В этом направлении было обнаружено, что синтетическая слабая кислота пробенецид эффективно конкурирует пенициллин в отношение транспортной системы. В результате этого, при одновременном применении пенициллина с пробенецидом экскреция пенициллина уменьшается, причем таким образом, в известной степени отпадает необходимость в связанного с многими неудобствами частого введения антибиотика.

Так как важнейшим источником энергии для активного транспорта является АТФ, то вещества, которые оказывают влияние на его обмен, будут оказывать влияние и на активный транспорт. Образование АТФ может быть ингибировано специфически или неспецифически. Неспецифически ингибируют образование АТФ на практике все факторы, ингибирующие клеточный метаболизм: низкая температура, кислородная недостаточность, цианиды, различные энзимные ингибиторы. Более специфическими являются ингибиторы, влияющие на образование АТФ путем декупелирования окислительного фосфорилирования. Так действуют, например, динитрофенол и салицилаты.

Путем фармакологических средств можно ингибировать и использование необходимой для биологических насосов энергии. Множество фарма-

кологических веществ весьма специфически ингибирует необходимую для функционирования натриево-калиевого насоса АТФ-азу (которая обеспечивает утилизацию АТФ). В этом отношении лучше всего изучены сердечные (дигиталисовые) стероиды.

НАПРАВЛЕННОЕ ИЗМЕНЕНИЕ ЭФФЕКТОВ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ПОСРЕДСТВОМ ИЗМЕНЕНИЯ РЕАКТИВНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИХ СУБСТРАТОВ

Кроме воздействия посредством тех или иных механизмов на кинетику лекарств в организме, направленное изменение эффектов фармакологических веществ можно осуществить и путем изменения реактивности биолгоических субстратов на них.

Выше были показаны взаимодействия между норадреналином и ацетилхолином в периферических нервных сплетениях. Оказалось, что в области центральной нервной системы большое значение имеют также некоторые взаимодействия между этими исключительно важными для нервных функций медиаторами. Здесь, однако, мы сталкиваемся с взаимодействиями совершенно иного типа.

Существуют экспериментальные данные (по Комиссаров, И. В. и А. Н. Талалаенко — 89), которые показывают, что адреналин повышает чувствительность центральных холинергических нейронов к их физиологическому стимулятору — ацетилхолину. Это дает возможность понять наблюдаемый синергизм в действии адреналина и ацетилхолина на спинномозговые рефлексы у различных животных, благоприятное влияние низких концентраций адреналина на рефлекторную деятельность спинного мозга и пр. При анализе этих данных была высказана мысль (115) о том, что в межнейронных синапсах центральной нервной системы адреналин не является переносчиком возбуждения, а только модификатором реакции клеток на медиатор ацетилхолин. Позднее аналогичное заключение было сделано и в отношение серотонина. Сообщаются данные, которые показывают, что серотонин повышает чувствительность к ацетилхолину определенных холинергических синапсов в центральной нервной системе. *А. Н. Талалаенко* было показано, что под влиянием адреналина и серотонина продолжительность электроэнцефалографических изменений, вызванных местным воздействием галантамина (ингибитора холинэстеразы) на кору больших полушарий, увеличивается. Это указывает на принципиальную возможность модифицирующего влияния биоаминов на функциональную активность холинергических структур в коре головного мозга.

С одной стороны факты, которые говорят о том, что нарушение синтеза допамина является основной причиной паркинсонизма, и, с другой, известный лечебный эффект центральных холинолитиков, дают основание предполагать, что между центральными холинергическими и адренергическими системами имеется тесная связь. По-видимому, допамин действует как регулятор функций ацетилхолина в стриопаллидарной системе.

Механизм модулирующего влияния катехоламинов и серотонина в центральных холинергических синапсах не ясен. Возможно, как подчеркивают

И. В. Комиссаров и *А. Н. Талалаенко* (89), что модулирующие эффекты моноаминов осуществляются по принципу адаптационно-трофических влияний. Первые доказательства этого были получены *А. Г. Гинецинским*, который обнаружил, что стимуляция симпатического нерва или воздействие адреналина улучшают функцию утомленной мышцы. Этот эффект наблюдается только на фоне поступления моторных импульсов в скелетную мышцу и отсутствует при прямом раздражении. Если под влиянием курареподобных веществ непрямая возбудимость мышцы понижается, то введение адреналина или серотонина снимает нарушение нервно-мышечной проводимости. Есть данные, которые показывают, что эти эффекты адреналина и серотонина обусловливаются вызванной ими повышенной реактивностью нервно-мышечных аппаратов на выделяемый нервными окончаниями ацетилхолин.

Подобные взаимоотношения между катехоламинами и ацетилхолином обнаружены и в некоторых других органах.

Исследованиями *А. Н. Кудрина и соавт.* (92, 94, 95) было показано, что малые концентрации норадреналина (от $0,5.10^{-20}$ до $0,5.10^{-9}$) и адреналина (от $0,5.10^{-20}$ до $0,5.10^{-10}$) усиливают отрицательное инотропное действие аналогичных концентраций ацетилхолина на изолированное сердце лягушки. В других случаях наблюдалось усиление адреналинового эффекта ацетилхолина. Эти результаты позволяют предположить, что малые концентрации ацетилхолина повышают реактивность адренорецепторов и наоборот, малые концентрации адреналина повышают реактивность холинорецепторов сердца на ацетилхолин. Однако, положение в этой области гораздо более сложное, чем это выглядит на первый взгляд.

По мнению *В. М. Карасика* (75), *Г. И. Висоцкого* (28) и других, холинопотенцирующие средства могут сенсибилизировать холинореактивные системы к ацетилхолину и усиливать его эффекты, несмотря на ингибирующее действие на холинэстеразу. *В. Б. Прозоровский* и *З. А. Волкова* (212) в опытах на изолированной прямой мышце живота лягушки обнаруживают, что потенцирование сократительного эффекта ацетилхолина армином происходит за счет как антихолинэстеразного, так и холиносенсибилизирующего действия этого вещества. Интересно однако, что если холиносенсибилизирующее действие армина проявляется еще при концентрации 1.10^{-16}М, то для его антихолинэстеразного действия необходимы гораздо более высокие концентрации — более 1.10^{-11} М.

Для исключения пресинаптического облегчающего механизма потенцирования, авторы добавляли к раствору Рингера хлорид магния (в концентрации 1,3 мкМ) и понижали концентрацию хлорида кальция, чем затормаживали освобождение ацетилхолина. Для понижения синтеза ацетилхолина они добавляли морин (в концентрации 0,05 мкМ). Ингибирование синтеза и освобождение ацетилхолина не отразились на потенцировании.

Потенцирование эффекта ацетилхолина на постсинаптическом уровне может обусловливаться или субпороговой деполяризацией, или повышением реактивности рецепторов к ацетилхолину.

По мнению авторов, первая возможность мало вероятна, так как армин потенцирует эффект ацетилхолина в концентрациях в 10 биллионов раз меньше концентраций, в которых он проявляет миметическое действие.

Механизм холиносенсибилизирующего действия пока что недостаточно выяснен. Наиболее вероятным является аллостерический механизм сенсибилизирования по принципу, описанному для энзимов.

Реактивность к ряду фармакологических веществ можно изменить в желанном направлении путем систематического ежедневного введения биотических доз определенных составляющих рациона. Интересны в этом отношении опыты, проведенные *В. И. Западнюком* (60). В течение 3 недель крысам ежедневно с молоком вводили соответствующие суточной потребности дозы меди (сульфат меди), марганца (хлорид марганца) и комбинации двух микроэлементов. Под влиянием марганца статистически достоверно возрастала частота возникновения „фенаминовой стереотипии" (10 мг/кг фенамина интраперитонеально), сокращался латентный период, удлинялось время потери локомоции и повышалась тяжесть характерных явлений фенаминовой стереотипии. У крыс, получающих медь, продолжительность фенаминовой стереотипии статистически достоверно укорачивалась. У группы животных, получавших комбинацию меди с марганцом, наблюдалось учащение фенаминовой стереотипии и усиление ее тяжести, сокращение латентного периода.

Полученные данные показывают, что марганец в биотических дозах оказывает выраженное центральное адреносенсибилизирующее действие. Наоборот, медь оказывает известное адренонегативное действие. При сочетанном применении обоих микроэлементов эффект марганца на центральные адренореактивные системы ослабевал, но не снимался. Эти данные позволяют понять и механизм наблюдаемого *Д. К. Мигуновой* (60) удлинения под влиянием меди и укорачивания под влиянием марганца продолжительности снотворного действия хлоралгидрата.

Косвенно, путем использования фармакологических веществ с определенным влиянием на некоторые биохимические показатели, можно создать благоприятную ситуацию при некоторых заболеваниях. Некоторые фармакологические вещества, например хлорпромазин, обеспечивают бережное использование глицидных запасов в организме. При известных видах экспериментального шока существует выраженная зависимость сопротивляемости животных от размера глицидных запасов в организме. Считают, что способность хлорпромазина предупреждать развитие гипогликемии ввиду исчерпывания глицидных запасов при шоке является одним из механизмов, посредством которых этот нейролептик повышает сопротивляемость жовиотных (*M. Mràz* — 584).

Для анальгетического эффекта морфина и вообще наркотических анальгетиков существенное значение имеет уровень катехоламинов в мозгу (216). *В. В. Закусов* (55) обнаруживает, что адреналин и норадреналин, введенные в боковые желудочки мозга в дозах порядка 1 мкг/кг, ослабляют суммирование импульсов и таким образом усиливают угнетающее действие наркотических анальгетиков. Аналогично действуют и прекурссор норадреналина DOPA и MAO-ингибитор трансамин (55). На роль катехоламинов мозга в осуществлении анальгетического эффекта морфина указывает и факт, что вызванное резерпином исчерпывание моноаминов в мозгу обусловливает ослабевание анальгетического эффекта (215).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЙ ОПТИМАЛЬНЫЙ ТОНУС КОРЫ МОЗГА КАК ВАЖНЫЙ ФАКТОР РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА

Как уже было изложено, в опытах с условнорефлекторной методикой при изучении фармакодинамики женьшеня (148, 153, 618), впервые была установлена возможность одновременного стимулирования с по-

мощью фармакологического средства корковых процессов возбуждения и торможения (не по индукционному пути). Позднее аналогичное свойство было обнаружено и для своеобразного психостимулятора центрофеноксина (160, 184).

Установление этого раннее неизвестного факта дает возможность понять и некоторые странности в эффектах при комбинированном применении этих психофармаколоигческих средств с другими фармакологическими веществами (амфетамин и резерпин — в отношение высшей нервной деятельности; хлорпромазин, метилфенидат, диэтиламид лизергиновой кислоты и другие — в отношение локомоторной активности и пр.).

Эти вопросы были дополнительно освещены результатами электроэнцефалографических исследований на кошках (177).

Наиболее общим эффектом женьшеня на основную биоэлектрическую деятельность мозга является его умеренное синхронизирующее влияние. Когда исходная фоновая электроэнцефалограмма характеризовалась преимущественно десинхронизацией, после введения препарата женьшеня характерное и наиболее общее изменение в мозговых биоэлектрических явлениях выражалось в их умеренной синхронизации. При наличии предварительной синхронизации биопотенциалов мозга эта синхронизация обычно сохранялась, причем тогда, когда введение женьшеня проводили на фоне наличия особенно резкой синхронизации, она становилась более умеренной (рис. 85).

Вторым типическим изменением в биоэлектрической активности мозга, вызванным женьшенем, было облегченное появление первичных эвокированных потенциалов. Световые, звуковые и электрические раздражители (раздражение индукционным электрическим током предварительно отпрепарированного n. ishiadicus) в условиях наших экспериментов обычно не вызывали первичных эвокированных потенциалов. После введения исследуемото препарата женьшеня эти раздражители в неизменных условиях опыта, как правило, уже вызывали ясно выраженные первичные эвокированные потенциалы. После многократного применения световых, звуковых и электрических раздражителей фоновая электроэнцефалограмма постепенно становилась низковольтажной и с ускоренным ритмом — наступала десинхронизация электрической активности мозга.

Все эти изменения в биоэлектрической активности мозга наступали почти сразу после внутривенного введения изучаемого нами препарата женьшеня и обычно задерживались от 30 минут до 1 часа. Наступающая после введения женьшеня умеренная синхронизация почти всех регистрированных электроэнцефалографических следов при значительной амплитуде электроэнцефалографических потенциалов и несколько низкой частоте позволяют думать, что под влиянием женьшеня огромное число клеток мозга начинает функционировать в одном ритме с одинаковой лабильностью. Этим обусловливается монохроматичность колебаний их биоэлектрических потенциалов. В этих условиях результирующая интерференции биоэлектрических колебаний, возникающих в различных клетках зоны отведения, которая регистрируется в виде электроэнцефалограммы, очевидно, даст известную нам картину синхронизированных следов.

Можно думать, что под влиянием оптимальных доз экстракта женьшеня (с которыми мы преимущественно работали) этот препарат оказывает умеренное угнетающее действие на ретикулярную формацию. В этом со-

стоянии проведение особенно сильных неспецифических импульсов оказалось бы затрудненным. Таким образом создались бы условия для умеренной синхронизации, которая представляла бы электроэнцефалографическое выражение оптимального, так сказать, эутонуса корковых элементов. Это физиологическое состояние корковых элементов, при котором они защищены от истощающих реакций на сверхсильные раздражители, позво-

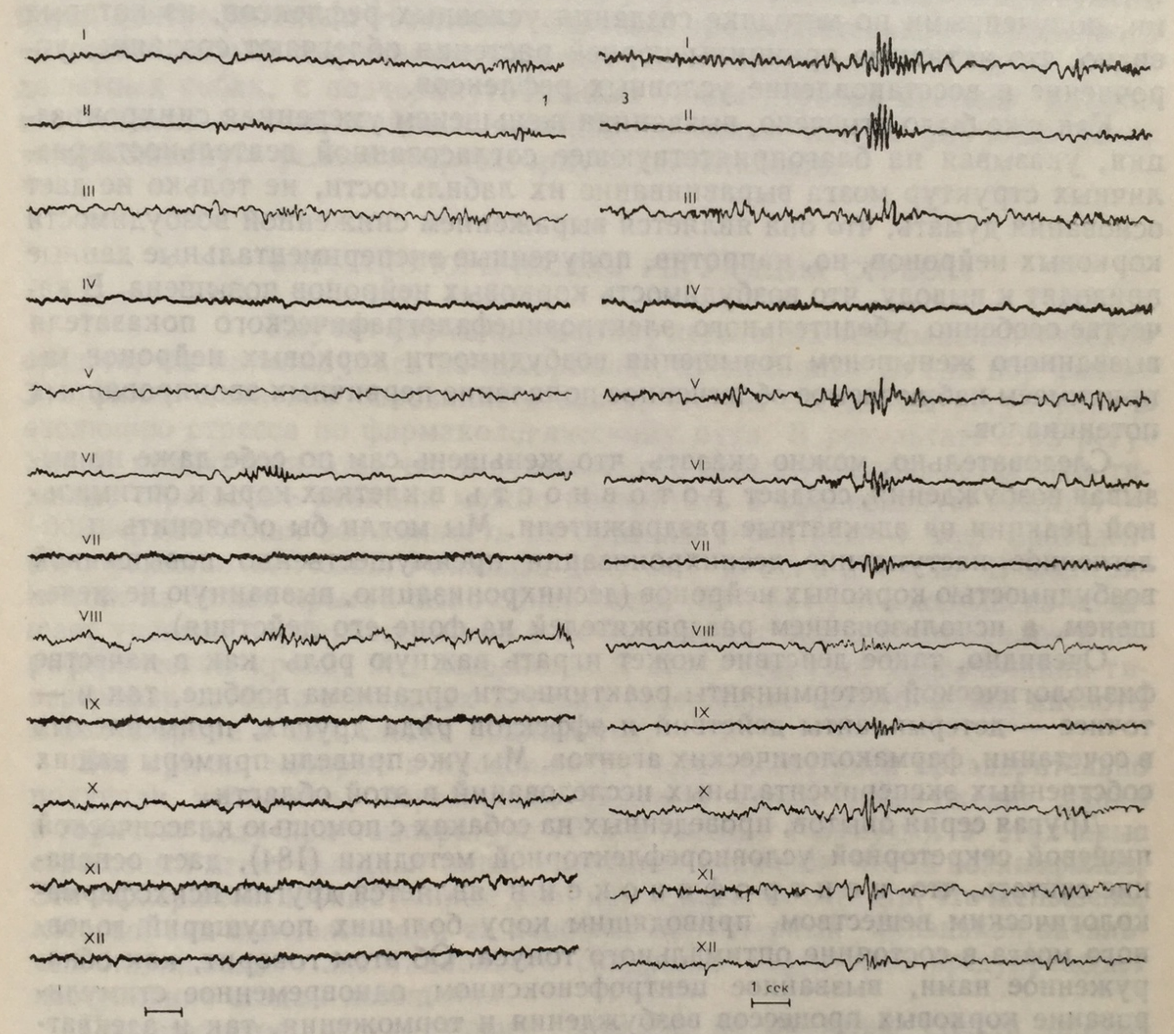


Рис. 85. Изменения электрической активности различных структур мозга, наступающие под влиянием женьшеня. Кошка весом 3200 г, под эфирным наркозом с 17 ч. по 18 ч. 15 мин. Обозначения сверху вниз: I—VI — корковые отведения (I — фронтальное слева, II — фронтальное справа, III — темпоральное слева, IV — темпоральное справа, V — затылочное слева, VI — затылочное справа); VII—XII — подкорковые отведения (VII — nucleus reticularis sinister; VIII — nucleus reticularis dexter; IX — centrum medianum sinistrum; X — centrum medianum dextrum; XI — formatio reticularis mesencephalica sinistra; XII — formatio reticularis mesencephalica dextra).
Слева: Исходный фон ЭЭГ, регистрированной в 19 ч. 20 мин. (непосредственно до введения препарата женьшеня) — сравнительно хорошо выраженная синхронизация в корковых отведениях и более слабо выраженная в подкорковых отведениях.
Направо: ЭЭГ, регистрированная через 5 мин. после введения препарата женьшеня — выраженная синхронизация корковой электрической активности — веретена во всех отведениях.

ляет им осуществлять длительную и тонкую оптимальную деятельность при адекватных раздражителях. Это состояние облегчило бы оптимальное протекание процессов в мозгу, не затрудняло бы их, что наблюдается при биохимических и электрических состояниях нейронов мозга, которые в ЭЭГ проявляются глубокой синхронизацией.

Когда мы оцениваем физиологическое значение вызванных женьшенем электроэнцефалографических явлений, мы не можем пренебречь и данными, полученными по методике создания условных рефлексов, из которых видно, что активные принципы корней растения облегчают создание, упрочнение и восстановление условных рефлексов.

Как уже было отмечено, вызванная женьшенем умеренная синхронизация, указывая на благоприятствующее согласованной деятельности различных структур мозга выравнивание их лабильности, не только не дает основания думать, что она является выражением сниженной возбудимости корковых нейронов, но, напротив, полученные экспериментальные данные приводят к выводу, что возбудимость корковых нейронов повышена. В качестве особенно убедительного электроэнцефалографического показателя вызванного женьшенем повышения возбудимости корковых нейронов мы принимаем наблюдаемое облегченное появление первичных эвокированных потенциалов.

Следовательно, можно сказать, что женьшень сам по себе даже не вызывая возбуждения, создает г о т о в н о с т ь в клетках коры к оптимальной реакции на адекватные раздражители. Мы могли бы объяснить и облегченное наступление десинхронизации преимущественно повышенной возбудимостью корковых нейронов (десинхронизацию, вызванную не женьшенем, а использованием раздражителей на фоне его действия).

Очевидно, такое действие может играть важную роль как в качестве физиологической детерминанты реактивности организма вообще, так и — точнее — детерминанты действий и эффектов ряда других, применяемых в сочетании, фармакологических агентов. Мы уже привели примеры наших собственных экспериментальных исследований в этой области.

Другая серия опытов, проведенных на собаках с помощью классической пищевой секреторной условнорефлекторной методики (184), дает основание считать, что ц е н т р о ф е н о к с и н является другим психофармакологическим веществом, приводящим кору больших полушарий головного мозга в состояние оптимального тонуса. Об этом говорит, как обнаруженное нами, вызванное центрофеноксином, одновременное стимулирование корковых процессов возбуждения и торможения, так и адекватность реакций получающих центрофеноксин собак на такие сильные психофармакологические средства, как амфетамин и резерпин. Проведенные опыты показали, что стимулирующее и регулирующее влияние центрофеноксина на функции корковых клеток расширяет адаптивные возможности нервной системы в отношение влияния этих фармакологических веществ.

Так, резерпин, который в использованной дозе (25 мкг/кг веса, внутривенно) у большинства собак вызывал полное запредельное торможение условнорефлекторной деятельности, задерживающееся несколько дней, при его комбинированном применении с центрофеноксином в большинстве случаев не оказывает отрицательного влияния на высшую нервную деятельность животных. Действие амфетамина, который в дозе 0,10 мг/кг веса

путем резкого стимулирования процесса возбуждения приводил к нарушению равновесия корковых процессов, а в дозе 0,25 мг/кг веса вызывал появление запредельного торможения, в большинстве случаев отчетливо регулировалось одновременно использованным с ним центрофеноксином. Усиливая активное корковое торможение, центрофеноксин обеспечивал уравновешивание процесса возбуждения, избирательно резко усиливаемого амфетамином. С другой стороны, улучшая работоспособность клеток коры, центрофеноксин отчетливо сокращал продолжительность вызванного высокими дозами амфетамина запредельного торможения. У одной из подопытных собак, с подчеркнуто слабым типом нервной системы, амфетамин только в комбинации с центрофеноксином слегка улучшал резко заторможенную условнорефлекторную деятельность.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СТРЕССА

Изучая фармакодинамику некоторых психоаналептических средств, мы натолкнулись на интересные, неописанные до сих пор факты. Эти факты дали нам основание считать, что мы смогли бы регулировать эволюцию стресса по фармакологическому пути. В результате этой регуляции можно ожидать, что и угрожающие существованию организма тяжелые стрессовые реакции можно превратить в эффективную защиту.

Впервые такая возможность раскрылась перед нами в ходе проведенного фармакологического анализа действия женьшеня. В экспериментах на белых крысах было обнаружено (634, 541), что женьшень повышает уровень кортикостероидов в моче, снижает число эозинофилов в периферической крови; под воздействием этого вещества надпочечники гипертрофируются, в отдельных случаях содержание аскорбиновой кислоты и холестерина в них слегка понижается.

Все крысы, которые в продолжение нескольких дней предварительно получали женьшень, переживали тяжелый стресс (погружение лапки в горячую воду при температуре 70°C в течение 1 минуты). У этих крыс стрессовый агент вызывал лишь умеренное снижение числа эозинофилов. Эти экспериментальные данные дают нам основание считать, что женьшень, который сам вызывает одни из наиболее характерных признаков начальных стадий общего адаптационного синдрома, эффективно предупреждает наступление стадии истощения.

Подчеркнутое регулирующее влияние на эволюцию стресса оказал своеобразный психоаналептик центрофеноксин (159, 629, 633).

В дозе 250 мг/кг веса перорально (доза, которая не дает никаких токсических эффектов у крысы) центрофеноксин вызывает статистически достоверное уменьшение числа эозинофилов в периферической крови при их подсчете через 4 и 24 часа после его введения. Статистически достоверно снизилось и содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках (определяется по методу Tilmans) — рис. 86.

Аналогичные результаты получились и при гистохимическом определении аскорбиновой кислоты в надпочечников (рис. 87).

В другой серии опытов прослеживалось влияние такой же (250 мг/кг) дозы центрофеноксина при многократном введении (в течение 8 и 14 дней) на выделение 17-оксикортикостероидов в мочу (определение по методу

Kingsley и Getchell) у интактных крыс и у крыс с экспериментальным стрессом (путем погружения одной лапки в горячую воду с температурой 70°С в течение 30 секунд). Как у интактных, так и у крыс под воздействием стресса была обнаружена тенденция к повышенному выделению 17-оксике-

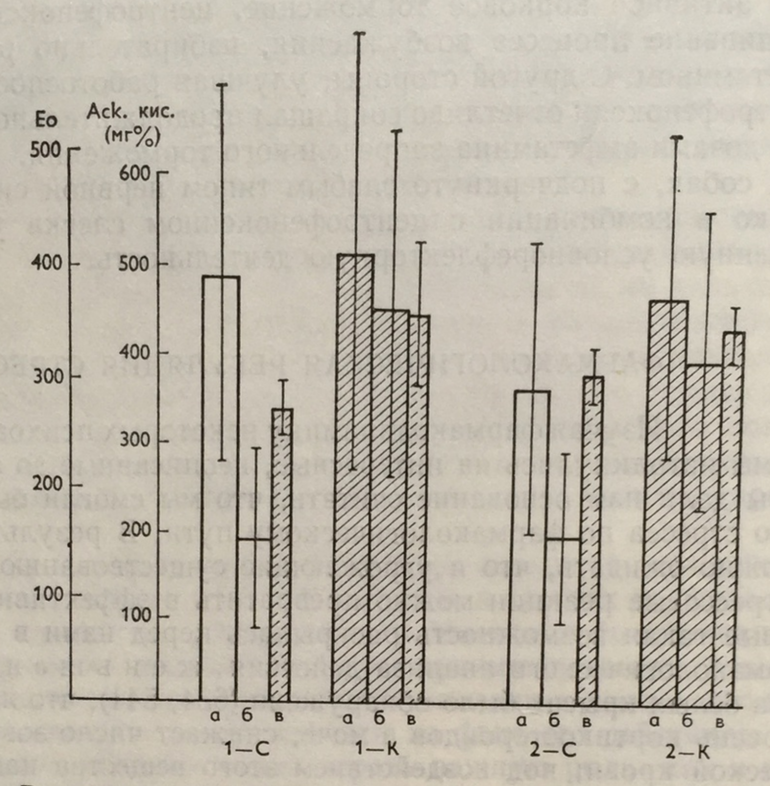


Рис. 86. Влияние центрофеноксина на число эозинофилов в периферической крови и на содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках: I—С-изменения, регистрированные через 4 часа после вливания центрофеноксина; I—К-изменения, регистрированные через 4 часа после вливания воды; 2 — С-изменения, регистрированные через 24 часа после вливания центрофеноксина; 2 — К-изменения, регистрированные через 24 часа после вливания воды; *а* — число эозинофилов до опыта; *в* — число эозинофилов в конце опыта; *с* — аскорбиновая кислота.

тостероидов у животных, получивших центрофеноксин, по сравнению с контрольными.

В условиях экспериментального стресса у крыс (погружение задней лапки в горячую воду с температурой 70°С в течение 60 или 10 сек) центрофеноксин обеспечивал присущее фазе адаптации стресса снижение числа эозинофилов, тогда как контрольные животные в интервалы после воздействия стресса, в которых подсчитывали эозинофилы, показали статистически достоверное увеличение числа эозинофилов.

Мы считаем, что наблюдаемое через 2 и 4 часа после ожога увеличение числа эозинофилов следует рассматривать как одно из проявлений быстро развивающейся в условиях острого стресса декомпенсации гипоталамо-гипофизарно-надпочечной системы. Отсутствие этого феномена у животных, которые до стрессового воздействия получали центрофеноксин, указывает на то, что улучшенные под действием центрофеноксина адаптивно-регуля-

торные функции центральной нервной системы предупреждают крушение адаптивных возможностей организма даже в условиях исключительных по интенсивности вредных воздействий.

Полученные в ходе этих опытов результаты позволяют принять, что центрофеноксину присуще не описанное до сих пор свойство играть роль

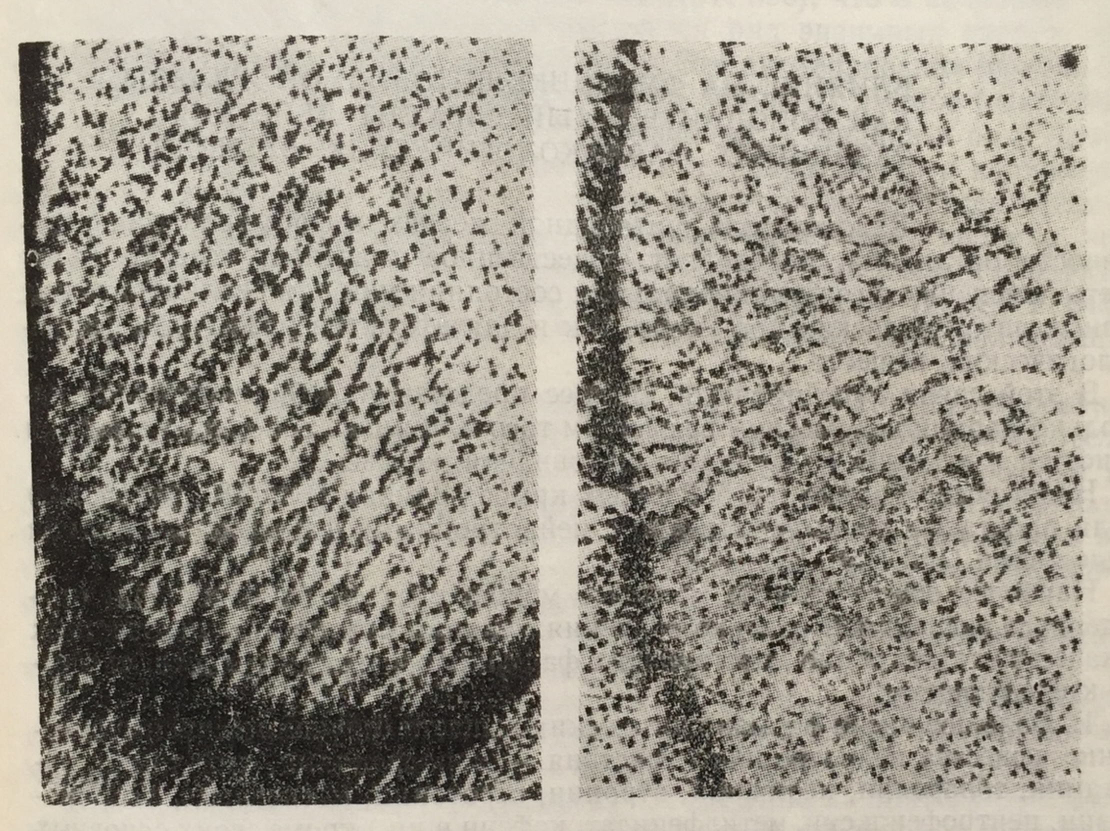


Рис. 87. Гистологические препараты надпочечника, окрашенные по *Giroud* и *Leblond* на наличие аскорбиновой кислоты. Налево — контрольная крыса; направо — крыса, которой вводили центрофеноксин.

регулятора реакции стресса. По гипоталамо-гипофизарному пути сам центрофеноксин стимулирует секрецию надпочечников, вызывая только начальную, выгодную для защиты организма, стадию стресса. Наряду с этим, в условиях стресса, вызванного различными агентами, центрофеноксин предупреждает чрезмерное активирование надпочечников и таким образом, с одной стороны, предотвращает наступление фазы истощения, а с другой — сохраняет длительное время функцию надпочечников на оптимальном высоком уровне. Эти, на первый взгляд, странные эффекты центрофеноксина можно понять, принимая во внимание контроль коры над гипоталамусом. Активированные центрофеноксином функции коры больших полушарий и гипоталамуса облегчают действие обратных связей. Это позволяет осуществлять точную, своевременную корректировку функции надпочечников, так, чтобы она задерживалась на оптимальном высоком уровне, не допуская развития угрожающего декомпенсацией нерегулированного чрезмерного активирования.

Регулирующее действие центрофеноксина на стресс проявляется не только на изменении функции надпочечников. В других опытах это регулирующее действие наблюдалось и в отношение манифестации со стороны высших отделов центральной нервной системы явлений стресса, вызванных токсическими дозами психофармакологических веществ.

ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ЭЛЕМЕНТ ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Важная роль щитовидной железы в формировании реактивности организма, определяет существенное значение, которое могут иметь изменения в ее функциональном состоянии как для еволюции самых разных патологических процессов, так и для эффектов различных фармакологических веществ.

В этой связи существенный интерес представляло бы выяснение, насколько фармакологическим веществам того или иного основного действия присущи и влияния на функцию щитовидной железы.

Наши исследования (на 552 белых крысах-самцах и на 48 крольчатах) были проведены преимущественно с нейротропными фармакологическими веществами (156, 158, 633, 636).

Наиболее общие выводы, которые можно сделать на основании проведенного экспериментального изучения влияния различных, неизвестных в качестве тиреотропно действующих фармакологических средств, сводятся к следующему:

1. Большое число фармакологических веществ (изучались преимущественно вещества нейротропного действия — норадреналин, амфетамин, эрготамин, толазолин, неоэзерин, атропин, серотонин, метисергид, хлорпромазин, центрофеноксин, метилфенидат, кофеин и пр.) кроме своих основных фармакологических эффектов вызывают различные изменения в функции щитовидной железы.

2. В зависимости от применяемой дозы могут проявиться большие различия в эффектах на функцию щитовидной железы.

3. Вещества, не всегда близкие по своей фармакологической характеристике, оказывают аналогичное влияние на щитовидную железу и наоборот — фармакологические антагонисты могут оказывать аналогичное действие на щитовидную железу.

4. Фармакологические комбинации могут оказывать качественно различные эффекты от эффектов отдельных компонентов на функцию щитовидной железы.

5. Становится очевидным значение выяснения дополнительных эффектов на те или иные физиологически важные органы и системы (в конкретном случае — на щитовидную железу) фармакологических веществ со строго определенной характеристикой. Эти дополнительные элементы их действия могут и не проявляться в различных специфических эффектах. Однако, они приводят к изменению фоновой реактивности организма. А это может оказать влияние на эволюцию существующего процесса болезни и детерминировать те или иные сдвиги в эффектах применяемых терапевтических средств.

ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРОЛИРОВАНИЯ ПРОЦЕССА ВОСПАЛЕНИЯ ПУТЕМ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С БЕЛКАМИ

Считается установленным (131, 390), что в начальной стадии воспалительного процесса активируется ряд энзимных систем, осуществляющих интенсивный распад белков. Это активирование протеаз может привести к освобождению биологически активных аминов (гистамина, серотонина и пр.) и полипептидов (брадикинина, калидина и пр.), проявляющих высокую активность в отношении артериол, венул и капилляров кровеносной системы и которые считают медиаторами процесса воспаления. Интенсивный протеолиз приводит к увеличению числа молекул, ввиду чего возрастает осмотическое давление, накопляются кислые продукты. А осмотическая гипертония и увеличение кислотности тканей в очаге воспаления являются одними из основных факторов, обусловливающих возникновение синдрома боли.

Учитывая вышеизложенное, логично допустить, что ингибирование протеолитических процессов может привести к затуханию воспалительного процесса. В этом направлении интересные результаты сообщают *K. Mörsdorf и соавт.* (582), которые обнаруживают выраженную антипротеолитическую активность фенилбутазона, оксифенбутазона и салицилата натрия к альбумину говьяжей сыворотки и отсутствие подобного эффекта в отношение некоторых синтетических субстратов.

Имея ввиду эти данные, в ходе одного из проведенных нами исследований (195) мы поставили следующие задачи:

1. Установить, как влияют обычные и некоторые сравнительно более новые нестероидные противовоспалительные средства на протеолитическое действие трипсина в отношение альбумина сыворотки человека.

2. Установить, как влияют упомянутые средства на протеолитическую активность трипсина в отношение синтетического субстрата N-α-бензоил-D,L-аргинин-р-нитро-анилид (D,L-BAPA).

3. Обсудить в свете полученных результатов некоторые возможные механизмы, связанные с противовоспалительной активностью нестероидных антифлогистических средств.

Результаты проведенных исследований показали интересные различия во влиянии на протеолиз исследованных противовоспалительных агентов в зависимости от использованного субстрата.

Ни одно из использованных лекарств не изменяет существенно вызванный трипсином распад синтетического субстрата D,L-BAPA ни в одной из применяемых концентраций.

Контрольные опыты по установлению влияния тразилола на расщепляющее действие трипсина в отношение синтетического субстрата D,L-BAPA показали, что этот ингибитор протеолитических энзимов, как и следовало ожидать, сильно ингибирует расщепление D,L-BAPA трипсином.

Совсем иную картину показали результаты опытов по определению влияния этих средств на протеолиз в отношение расщепляющего действия трипсина на альбумин сыворотки человека. Как видно из табл. 13 и рис. 88, вся гамма нестероидных противовоспалительных средств, которая была использована, обладает повышающейся с концентрацией антипротеолитической активностью. При этом производит впечатление, что антипротео-

литические эффекты всех исследованных медикаментов в концентрациях 1 и 10 мг% не отличаются существенно, тогда как антипротеолитическая активность при использовании концентрации 20 мг% для всех испытанных средств приблизительно в 2—3 раза больше той же активности при концентрации 10 мг%. Все исследованные противовоспалительные нестероидные средства в той или иной степени ингибируют вызванный трипсином распад альбумина сыворотки человека, и наоборот — не ингибируют вызванное действием трипсина расщепление синтетического субстрата D,L-BAPA.

ТАБЛИЦА 13

Вещество	Стандартная экстинкция 4 мг трипсина, растворенного в 10 мл 0,001 n HCl при длине волны 280 mμ — 0,148					
	Средние арифметические значения экстинкции при концентрациях					
	1 мг% (6 эксп.)	Разница от станд. экстинк.	10 мг% (6 эксп.)	Разница от станд. экстинк.	20 мг% (6 эксп.)	Разница от станд. экстинк.
Аминофеназон	0,136	0,012	0,137	0,011	0,125	0,023
Амидофен (Фармахим)	0,136	0,012	0,135	0,013	0,126	0,022
Метамизол	0,125	0,023	0,122	0,026	0,088	0,060
Анальгин (Фармахим)	0,125	0,023	0,126	0,022	0,089	0,059
Никофезон	0,128	0,020	0,129	0,019	0,089	0,059
Бензапирин	0,129	0,019	0,130	0,018	0,086	0,062
Эупирон	0,131	0,017	0,132	0,016	0,086	0,062
Индометацин	0,125	0,023	0,115	0,033	0,088	0,060
Ацетилсалициловая кислота	0,131	0,017	0,133	0,015	0,101	0,047
Салицилат натрия	—	—	0,128	0,020	0,130	0,018
Бутапиразол	0,129	0,019	0,131	0,017	0,088	0,050

Протеолитический эффект трипсина на альбумин человеческой сыворотки в присутствии различных нестероидных противовоспалительных средств по сравнению со стандартным расщепляющим действием только трипсина в равной концентрации.

В связи с этими данными сразу возникает вопрос — чем обусловливаются эти различия?

В последнее время накопилось множество экспериментальных и клинических факторов, которые указывают на то, что некоторые производные пиразолона и салициловой кислоты проявляют четкое сродство к белкам сыворотки.

Сообщается (529), что ацетилсалициловая кислота ввиду сродства к белкам может вытеснить связанный с ними пенициллин. Обращается внимание (263, 401) на опасные последствия при использовании фенилбутазона у больных, леченных антикоагулянтами, по причине многократного потенцирования эффекта антикоагулянтов в результате их вытеснения из места связи с протеинами-молекулами фенилбутазона. По сравнению со сверхдлительно действующим сульфонамидом-сульфадиметоксином, фенилбутазон проявляет в 10 раз более сильное сродство к белкам сыворотки, в результате чего как in vivo, так и in vitro вытесняет этот сульфонамид из мест его связи с протеинами сыворотки (572).

Эти данные дают основание допустить, что исследованные нестероидные противовоспалительные средства предупреждают протеолитическое действие трипсина на альбумин человеческой сыворотки в результате их связи с реактивными структурами в молекуле этого белка с природой так называемых „тихих“ рецепторов.

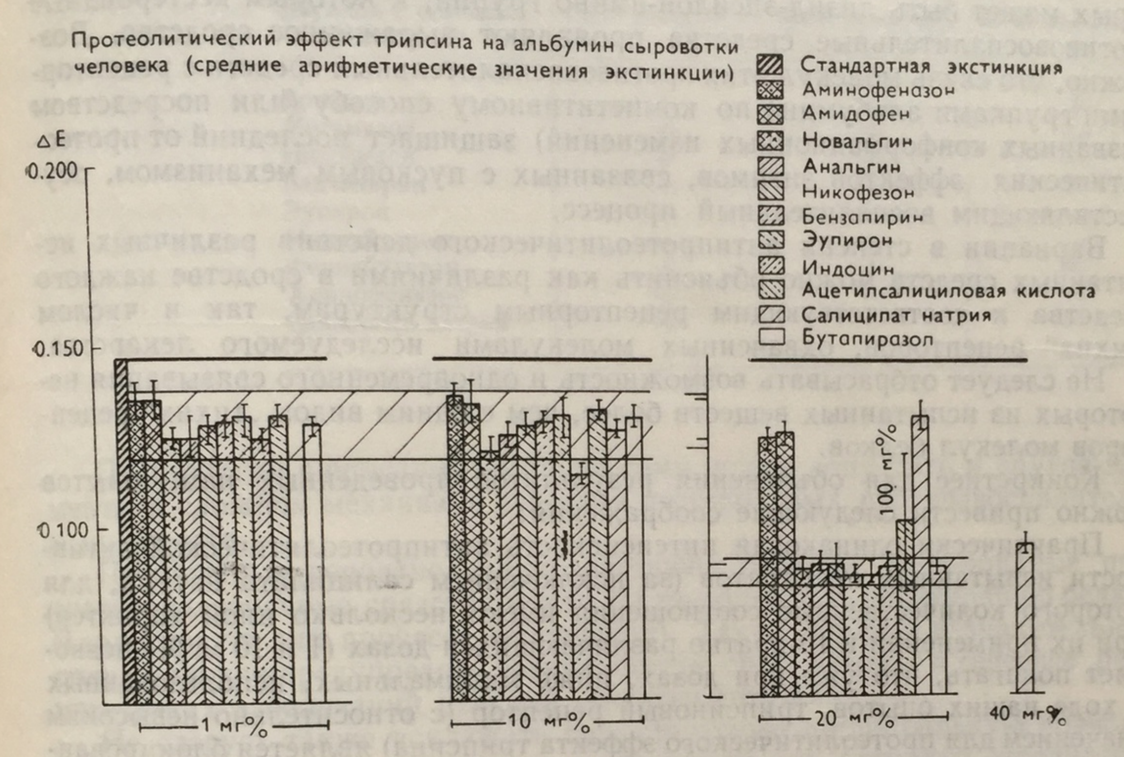


Рис. 88. Влияние нестероидных антифлогистических средств на протеолитический эффект трипсина на альбумин сыворотки человека.

Весьма вероятно, что это связывание компетитивно (или путем вызванных изменений в конформации) приводит к защите молекулы альбумина от протеолитического действия трипсина, что со своей стороны, по крайней мере, отчасти может объяснить выраженную противовоспалительную активность испытанных лекарств, особенно если принять во внимание упомянутые уже механизмы, связанные с патогенезом процесса воспаления.

Это предположение подтверждается еще и фактом, что эти же средства не оказывают эффекта на протеолитическое действие трипсина в отношение синтетического продукта D,L-BAPA и, следовательно, в этом случае не может быть речи о каком-либо прямом инактивирующем действии на трипсин.

В этой связи следует отметить, что салицилат натрия, ацетилсалициловая кислота, фенилбутазон, оксифенбутазон и индометацин вытесняют активно связанный с альбумином говяжьей сыворотки пиридоксал фосфат(709).

С другой стороны, было обнаружено (379), что пиридоксал фосфата связывается с лизил-эпсилон-амино группами альбумина сыворотки, причем эту связь можно блокировать салициловой кислотой. Было обнаружено также, что некоторые соединения с выраженной противовоспалительной активностью и кислотным характером, ингибирующие гистидиндекарбокси-

лазу, вытесняют пиридоксал фосфат из мест его связи с альбумином говяжьей сыворотки, причем эта их активность соответствует их ингибирующему действию на образование гистамина in vitro.

Изложенные данные дают основание предположить, что „тихие" рецепторы молекулы альбумина включают реактивные группы, одна из которых может быть лизил-эпсилон-амино группа, к которым нестероидные противовоспалительные средства проявляют выраженное сродство. Возможно, что связь молекул этих противовоспалительных средств с рецепторными группами альбумина по компетитивному способу (или посредством вызванных конформационных изменений) защищает последний от протеолитических эффектов энзимов, связанных с пусковым механизмом, осуществляющим воспалительный процесс.

Вариации в степени антипротеолитического действия различных испытанных средств можно объяснить как различиями в сродстве каждого средства к соответствующим рецепторным структурам, так и числом „тихих" рецепторов, охваченных молекулами исследуемого лекарства.

Не следует отбрасывать возможность и одновременного связывания некоторых из испытанных веществ более, чем с одним видом „тихих" рецепторов молекул белков.

Конкретнее для объяснения результатов проведенных нами опытов можно привести следующие соображения:

Практически одинаковая интенсивность антипротеолитической активности испытанных препаратов (за исключением салицилата натрия, для которого количественные соотношения имеют несколько иной характер) при их применении в 10-кратно различающихся дозах (1 и 10 мг%) позволяет полагать, что уже при дозах, ниже минимальных, использованных в ходе наших опытов, трипсиновый рецептор (с относительно невысоким значением для протеолитического эффекта трипсина) является блокированным. Скачкообразное многократное возрастание антипротеолитической активности уже при дальнейшем удваивании дозы для части исследованных нестероидных противовоспалительных средств позволяет допустить существование и второго вида трипсиновых рецепторов, с которыми часть нестероидных противовоспалительных средств взаимодействует компетитивно. Возможно более силное сродство трипсина к этому второму виду рецепторов определяет его компетитивное вытеснение только высокими дозами (20 мг%) нестероидных противовоспалительных средств. Противовоспалительные вещества пиразолонового ряда, о которых мы считаем, что они взаимодействуют и с этим вторым видом „тихих" рецепторов альбумина сыворотки, характеризуются наличием в молекуле замещающего кислотного радикала (метамизол, никофезон, эупирон, бензапирин) или других отягощающих молекулу группировок (фенилбутазон); молекула индометацина, реагирующего с этим предполагаемым вторым видом рецепторов, также отягощена кислотным ароматическим остатком. Но так как и в этих условиях трипсин все еще не теряет полностью свою протеолитическую активность, следует допустить наличие, по крайней мере, еще одного вида трипсиновых рецепторов. Иначе говоря, в молекуле альбумина человеческой сыворотки существует настоящая трипсиновая рецепторная констелляция (табл. 14)*

---

* Наряду с изложенной здесь рабочей гипотезой об одном из механизмов действия нестероидных антивоспалительных средств, можно допустить протекание та-

ТАБЛИЦА 14

Сродство испитанных нестероидных противовоспалительных средств и трипсина к рецепторам „трипсиновой рецепторной констелляции“

Вещество, взаимодействующее с белковыми рецепторами	Тихий рецептор А	Тихий рецептор Б	Тихий рецептор В
Трипсин	+	+	+
Метамизол	+	+	—
Никофезон	+	+	—
Бензапирин	+	+	—
Эупирон	+	+	—
Индометацин	+	+	—
Фенилбутазон	+	+	—
Аминофеназон	+	—	—
Салицилат натрия	+	—	—

По аналогии с описанными процессами можно допустить и другие элементы в сложном механизме действия нестероидных противовоспалительных средств.

Препятствуя, вероятно, взаимодействию с белками, нестероидные противовоспалительные средства могли бы предупредить денатурацию белков (характерную для процесса воспаления). Таким образом в значительной степени можно предупредить возникновение столь важных в генезисе ревматических заболеваний реакций „антиген-антитело“.

Не следует также исключать существующую потенциальную возможность вытеснения и освобождения биологически активных продуктов, играющих прямую или косвенную роль в генезисе воспаления, из белковых молекул при связывании противовоспалительных средств с „тихими“ рецепторами белковых молекул. *J. N. McArthur* и *P. D. Dawkins* (571) показали, что салицилаты освобождают аминокислоту триптофан из „тихих“ рецепторов белков человеческой сыворотки и альбумина говяжьей сыворотки. Это могло бы оказать влияние на биосинтез 5-гидрокситриптамина — одного из предполагаемых медиаторов процесса воспаления, так как свободно циркулирующий триптофан не смог бы превратиться в 5-гидрокситриптамин (серотонин).

С другой стороны, в опытах на крысах было обнаружено, что (380) триптофан ингибирует инфильтрацию лейкоцитов в зонах локального воспаления.

Экспериментальному исследованию подлежат и следующие дополнительные возможности: Как известно, в процессе взаимодействия аллергенов с антителами, в результате энзимного декарбоксилирования клеточного гистидина, образуются гистамин и так называемые Н-субстанции, переходящие в кровь и лимфу и вызывающие со стороны реакционно-способ-

---

кого вида конформационных изменений в белках при взаимодействии веществ этой группы с белками, которые затрудняют протекание энзимной реакции. Однако это не меняет основного значения обнаруженного нами факта, что нестероидные противовоспалительные средства защищают белки человеческой сыворотки от расщепляющего действия трипсина.

ных клеток соответствующую тканевую ответную реакцию. Можно допустить, что возможное компетитивное вытеснение гистидина из противовоспалительных средств предупредило бы осуществление этих внутриклеточных процессов.

Нужно учесть также мнение *B. B. Brodie* (322) о том, что противовоспалительное и противоревматическое действие салицилатов, фенилбутазона и индометацина может обусловливаться их способностью вытеснять глюкокортикостероиды из их связей с белками, причем таким образом бо́льшее количество кортикостероидов переходит в активную форму.

Наши экспериментальные результаты дают хорошую основу для понимания механизма всех вышеизложенных возможных действий.

В конце мы не можем не остановиться на относительном удельном весе предполагаемого нового элемента в механизме противовоспалительного действия — защиты белков от действия протеиназ — в целостном противовоспалительном эффекте исследованных нами различных нестероидных противовоспалительных средств.

Принимая во внимание эффективные противовоспалительные (в эксперименте), терапевтические (в клинике) и летальные (в эксперименте) дозы испытанных препаратов, можно легко понять, что в весьма близком на вид антипротеолитическом действии препаратов (использованных в одинаковых дозах) скрываются большие различия.

При более чем 10-кратно высокой токсичности аминофеназона (LD_{50}, равная 280 мг/кг по сравнению с 3437 мг/кг веса для метамизола, внутрибрюшинно крысам — 130) его ингибирующий эффект на протеинолиз составляет $^1/_2$—$^1/_3$ ингибирующего эффекта метамизола. Иначе говоря, если использовать летальную дозу в качестве критерия, то антипротеолитический эффект метамизола в 20—30 раз превышает антипротеолитический эффект аминофеназона.

Возникает еще одно соображение. Если попытаться оценить возможное практическое, прикладное значение полученных нами данных, то следует учитывать избирательное накопление пиразолоновых производных в воспаленных тканях (791), что со своей стороны, повышая еще больше потенциальные возможности локального противовоспалительного действия метамизола по механизму ингибирования протеолиза, предоставляет известные преимущества и аминофеназону, и другим пиразолоновым производным с локальным противовоспалительным действием по сравнению с некоторыми другими противовоспалительными средствами.

Из приведенных экспериментальных результатов вытекает важный вывод о том, что вклад ингибирующего действия аминофеназона в отношение протеолиза в целостном противовоспалительном действии этого средства гораздо меньше вклада метамизола в механизм этого противовоспалительного действия.

Очевидно, в осуществлении противовоспалительного действия аминофеназона ведущую роль играют другие механизмы. Здесь встает интересный вопрос о вероятной рациональности комбинированного применения аминофеназона (амидофена) с метамизолом (анальгином) в качестве целесообразного сочетания двух противовоспалительных веществ, обладающих в значительной степени различающимися и, вероятно, выгодно дополняющимися механизмами действия.

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Правомерный вопрос о том, „какое животное является наиболее подходящим для получения сведений о том, как будет действовать то или иное лекарство на человека", следует дополнить вопросом „о каком человеке идет речь". Ввиду широкой видовой гетерогенности у человека, даже такой сравнительно элементарный показатель, как скорость элиминирования данного лекарства из плазмы, может резко колебаться у различных людей.

Например, у отдельных индивидов антикоагулянт варфарин метаболизирует гораздо быстрее, чем обычно (период полураспада в плазме составляет 5—7 часов при обычной длительности 44±10 часов). Устойчивость к этому коагулянту легко объяснить у лиц первой группы. Разница в периоде полураспада фенилбутазона, антипирина и дикумарола в плазме отдельных индивидов в ходе исследования на 28 лицах составляла 3, 3 и 10 раз (конкретнее для дикумарола — от 7 до 74 часов) — *E. S. Vessel* (766, 767).

Множество факторов окружающей среды, например, — действие индуцирующих агентов, а также и различия в функциональном и патологическом состоянии, особенности гормонального и нутриционного статуса отдельного индивида, без сомнения, играют важную роль факторов, влияющих на скорость метаболизирования лекарств. Некоторые лекарства, например, фенилбутазон, усиливают собственный метаболизм и т. д. Всех этих вопросов мы уже касались выше. Однако, несомненно, большую роль в индивидуальных различиях при метаболизировании, а оттуда и в эффектах лекарств играют наследственные, генетически передаваемые условия.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Одной из самых важных задач профилактики является учёт лиц, предрасположенных к той или иной болезни. В этой проблеме важную роль сыграли и продолжают играть исследования генетически обусловленных особенностей биологически активных белков. Многообра-

зие биологически активных белков, и на первом месте энзимов, что по мнению *Fr. Vogel* (770) является не исключением, а правилом, на первый взгляд выглядит дезориентирующим. И все же в этой области многое уже можно типизировать и количественно определить (495). Например, изучение гомозиготности и гетерозиготности при заболеваниях крови дало возможность выразить в цифрах важные параметры, относящиеся к гемофилии, гемолитическим заболеваниям или к гемоглобинопатиям. Исследование молекулярных болезней и энзимопатий направило профилактику в новую сторону. Изучение эффектов, получаемых при взаимодействии порочных диспозиций с различными агентами окружающей среды, например — энзимного дефекта и лекарства, оказалось особо важным для профилактической медицины.

Наряду с огромным прогрессом и крупными успехами терапевтической медицины, мы в тоже время являемся свидетелями увеличения числа побочных эффектов многих лекарств, которые иногда приводят к весьма серьезным, ранее совершенно неизвестным, лекарственно индуцированным заболеваниям. Эти нежелательные лекарственные эффекты в одних случаях не зависят от дозы — обладают аллергической природой — а в других случаях зависят от дозы — имеют токсический характер. Ряд лекарств, кроме того, оказывает и тератогенное или мутагенное действие. Наряду со всем этим среди быстро возрастающего числа „потребителей лекарств“ в современном обществе все чаще наблюдаются случаи своеобразных токсических (неаллергических) эффектов, несмотря на принятие лекарств в дозах, считающихся оптимальными. Эти неожиданные своеобразные токсические эффекты за последние годы стали предметом тщательных биохимических, фармакогенетических и клинических исследований, которые привели к неожиданным и весьма важным для профилактики результатам. Было установлено, например, что приблизительно у 10% лиц военного контингента американских негров при профилактике малярии производными 8-амино-хинолина появляются гемолитические кризы; у 13% больных туберкулезом, леченных гидразидом изоникотиновой кислоты развиваются полиневриты; приблизительно у 37% больных, леченных фенотиазиновыми нейролептиками, наблюдаются экстрапирамидальные симптомы; описан ряд случаев тяжелых последствий после применения миорелаксантов с деполяризующим типом действия. Здесь можно упомянуть и панцитопении, иногда со смертельным исходом, при нормальном дозировании хинолиновых производных, фенилбутазона и ненаркотических анальгетиков (по 506[a], 555).

Все эти побочные эффекты, наблюдаемые и ранее, рассматривались как токсические или аллергические. Сегодня, однако, большинство этих эффектов можно объяснить своеобразной реакцией лиц с генетическими энзимными сдвигами.

По мнению *Fr. Vogel* (769) генетически детерминированные различия в способе реагирования на лекарства следует рассматривать не как исключение, а скорее всего как правило. Причиной этого является так называемый полиморфизм генетически определенной энзимной структуры организма. Последствия этого полиморфизма могут быть невинными, если он проявляется в несущественных для жизни различиях в путях обмена или лишь в небольших различиях в качестве энзимов. Полиморфизм может, однако, привести к клинически невыявленным дефектам в обмене веществ, которые

неожиданно проявляются после приема некоторых лекарств. Наряду с полиморфизмом существуют и энзимные дефекты, которые посредством мутации генетической информации появляются только у ограниченного числа людей. Последствия для носителей дефекта могут быть такими же, как и при полиморфизме.

Направление фармакологии, которое изучает генетически обусловленную абнормальность способом, которым отдельные индивиды реагируют на определенные лекарства, называется фармакогенетикой. Это понятие было предложено в 1957 г. *Fr. Vogel* (769) и *A. Motulsky* (по 583) независимо друг от друга для того, чтобы направить внимание на изучение наследственных нарушений, проявляющихся только при использовании лекарств. Крупные исследования в области фармакогенетики были проведены *W. Kalow* (506[a]), *A. Steinberg* (726), *G. Löhr* и *H. Waller* (555), *P. Carson* (341), *G. Jörgensen* (504, 505), *R. Bonicke* и *W. Reif* (315), *E. S. Vessel* (765, 766, 767).

Генетически детерминированные различия в реакциях на лекарства при обычной терапевтической дозе схематически можно выразить следующим образом (по 504):

Врожденная детерминированность фармакологических действий и эффектов

Замедленная биотрансформация лекарств	Ускоренная биотрансформация лекарств	Нарушение нормального хода биохимических взаимодействий между лекарством и организмом
↓	↓	↓
Необычно сильные эффекты	Необычно слабые эффекты	Необычные побочные эффекты

Необходимо подчеркнуть, однако, что эта схема дает представление только о роли единого основного фактора, генетически детерминирующего индивидуальные различия в действии лекарств — различия в их фармакокинетике. Вторым, не менее важным фактором, является генетически детерминированная индивидуальная реактивность на лекарства.

За последние годы был описан ряд достаточно четких клинических картин генетически детерминированного своеобразного реагирования на многие лекарства. В качестве примера может послужить примахиновая гемолитическая анемия. По мнению *P. E. Carson* (340), носителями генного дефекта глюкозо-6-фосфатдегидрогеназной недостаточности, детерминирующей возникновение гемолитической анемии в результате терапевтических доз большого числа лекарства, являются по меньшей мере 100 млн человек. Как самостоятельные нозологические единицы в области генетически детерминированных особеностей реакций на лекарства описаны и следующие: недостаточность глютатионредуктазы, нарушение синтеза глютатиона, генетический полиморфизм в отношение метаболизирования гидразида изоникотиновой кислоты, псевдохолинэстеразный полиморфизм, фенотиазиновый полиморфизм, акаталазия, гемоглобин-цюрихский синдром, острая порфирия печени, устойчивый на витамин D рахит, не-

достаточное парагидроксилирование дифенилгидантоина, замедленное метаболизирование дикумарола и пр.

В сфере изучения фармакогенетики следует поставить и противоположный вопрос — могут ли лекарства оказывать влияние на генетический материал, т. е. могут ли лекарства вызывать мутации. Множество химических соединений, используемых для получения мутаций в растениях, применяются и в качестве лекарств (например — большинство цитостатиков). Среди химических соединений, применяемых для вызывания экспериментальных мутаций, находятся такие лекарства как барбитураты, соединения фенола, производные акридинового ряда, сульфонамиды, стероидные гормоны, витамины, кофеин, никотин. С помощью диэтиламида лизергиновой кислоты были вызваны хромосомные мутации у экспериментальных животных. Однако, до сих пор не ясно, могут ли эти фармакологические соединения повысить шанс возникновения мутаций при наличии их в организме в терапевтических концентрациях или при долголетнем приеме некоторых лекарств (кофеина, никотина, стероидных гормонов и пр.).

Многие считают, что раковые клетки появляются в организме в результате мутаций. С другой стороны, известен ряд карциногенных химических соединений и, следовательно, можно полагать, что они обладают мутагенным действием. Перед тем, как сделать такое заключение, однако, необходима величайшая осторожность. Возможно, что возникающие в результате обычных мутаций злокачественные клетки могут разрушаться под действием защитных сил организма. Одним из способов самозащиты организма является образование иммунных тел против несвойственных ему белков мутирующей клетки. Если образование имунных тел ингибировано, то мутирующая клетка имеет больше шансов выжить, размножаться и поставить начало злокачественной опухоли. Все карциногенные химические вещества обладают иммуносупрессивным действием. Следовательно, не ясно вызывают ли эти соединения рак путем мутагенного действия или путем ингибирования защитных сил организма, позволяя таким образом мутантным клеткам, порождающимся независимо от действия карциногенного вещества, выжить и развить злокачественное новообразование.

ЗНАЧЕНИЕ ТИПА ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Классическое учение *И. П. Павлова* (136) о типах высшей нервной деятельности дает возможность понять множество индивидуальных особенностей в действии лекарств.

Замечательные экспериментальные работы *М. К. Петровой* (200), *М. А. Усиевича* (244), *П. М. Никифоровского* (123) и др., указывающие на исключительное значение типологических особенностей индивида для эффекта бромидов и кофеина, и по сей день являются образцом способа, по которому следует подходить при выяснении роли индивидуальных особенностей в действии нейротропных фармакологических средств на организм.

На собаках с различным типом высшей нервной деятельности (с фистулами на протоке околоушной слюнной железы) по классической условной

секреторной методике *И. П. Павлова* мы испытали эффекты центрофеноксина, резерпина и амфетамина (160, 184). Изменения в условно-рефлекторной деятельности экспериментальных животных прослеживали в условиях звуконепроницаемой камеры. Типологическую принадлежность собак определяли по методу малого стандарта.

Присущие каждому животному индивидуальные особенности нервной системы, определяющие различную типологическую принадлежность экспериментальных собак, обусловили существенные различия в эффектах центрофеноксина, резерпина, амфетамина и комбинаций центрофеноксина с резерпином или с амфетамином.

Одна из собак характеризовалась сильным уравновешенным типом нервной системы. В контрольных опытах она резво реагировала на положительные условные раздражители с коротким латентным периодом, нормальными силовыми отношениями. Дифференцировки в большом проценте были нулевыми, а запаздывание — с четко выраженной отрицательной фазой.

Центрофеноксин в использованных нами дозах (5 и 10 мг/кг внутривенно) улучшал как процесс торможения, так и процесс возбуждения. При этом налицо были нормальные силовые отношения.

На стимулирование процесса активного торможения указывает факт, что после введения центрофеноксина в дозах 5 и 10 мг/кг веса в большинстве случаев наблюдалось улучшение дифференцировок. Особенно хорошо выражено стимулирующее действие центрофеноксина на процесс торможения в дозе 5 мг/кг веса. При этой дозировке даже на второй день после введения наблюдали 100% абсолютных дифференцировок по сравнению с 83% для M_{60} и 50% для зуммера в контрольных опытах, неактивная фаза запаздывающего условного рефлекса резко удлиняется (латентный период непосредственно через сутки после введения — 72 сек., на второй день — 84 сек. и на третий день — 70 сек. по сравнению с 50 сек. до применения центрофеноксина).

Под влиянием резерпина в дозе 25 мкг/кг веса у той же собаки в первый день наблюдается резкое удлинение латентного периода положительных условных рефлексов, активная фаза при запаздывании исчезает, процент реакций на положительные условные раздражители понижается, величина условной реакции ослабевает (слабая секреция слюны). Начиная со следующего дня и в продолжение одной недели, в течение которой ежедневно применялись условные раздражители, собака не реагировала ни на один раздражитель. Очевидно, под влиянием использованной дозы резерпина, после начального торможения процесса возбуждения развивается стойкое запредельное торможение.

При комбинированном применении резерпина (25 мкг/кг веса) с центрофеноксином (5 мг/кг веса) получается совсем другая картина. В день введения комбинации условные двигательно-пищевые реакции были быстрыми, секреция слюны-очень обильной, латентный период условных секреторных реакций укорачивался, резко преобладала активная фаза запаздывания, дифференцировки не были абсолютными. На следующий день наблюдалась быстрая условнорефлекторная деятельность с нулевой дифференцировкой. На третий день условнорефлекторная деятельность приобрела присущий экспериментальному животному характер. Очевидно, вызванное центрофеноксином улучшение работоспособ-

ности клеток коры, одновременное стимулирование процессов возбуждения и торможения предупреждает возникновение угнетающих деятельность коры эффектов резерпина.

А м ф е т а м и н в дозе 0,10 мг/кг веса нарушает равновесие корковых процессов посредством вызванного резкого усиления процесса возбуждения — очень хорошо выраженные условные двигательные и пищевые реакции, укорачивание латентного периода, растормowение дифференцировок, снятие отрицательной фазы запаздывания. В дозе 0,25 мг/кг веса амфетамин вызывает манифестацию некоторых явлений запредельного торможения.

К о м б и н и р о в а н н о е п р и м е н е н и е а м ф е т а м и н а в дозах 0,10 и 0,25 мг/кг веса с ц е н т р о ф е н о к с и н о м в дозе 5 мг/кг веса приводило к нормальной или почти нормальной условнорефлекторной деятельности для данного животного. Очевидно, улучшение работоспособности клеток коры, вызванное центрофеноксином, предупреждает как чрезмерное усиление процесса возбуждения под действием амфетамина в дозе 0,10 мг/кг веса, так и развитие явлений запредельного торможения под действием более высоких доз амфетамина (0,25 мг/кг веса).

Обобщая результаты экспериментов и с другими собаками, исследованными нами, можно охарактеризовать центрофеноксин как биологически активное вещество, обладающее способностью регулировать высшую нервную деятельность.

Типологическая принадлежность (индивидуальные особенности нервной системы) экспериментальных животных имеет существенное значение для эффекта центрофеноксина. У животных, относящихся к различным разновидностям сильного типа, центрофеноксин улучшает как процесс возбуждения, так и процесс торможения с выраженной тенденцией к уравновешиванию этих процессов, когда равновесие между обоими процессами нарушено. При слабом типе нервной системы центрофеноксин в использованных дозах не смог существенно улучшить высшую нервную деятельность.

* * *

В опытах на крысах было обнаружено (128), что а м ф е т а м и н в дозе 0,5 мг/кг веса стимулирует корковую деятельность только у крыс с относительно сильным типом нервной системы, тогда как у крыс со слабым типом нервной системы такая же доза амфетамина вызывает уже торможение условно-рефлекторной деятельности с характером запредельного торможения. У некоторых экспериментальных крыс под влиянием амфетамина развилось типическое гипнотическое состояние — в первый час после введения с характером парадоксальной фазы и во второй час — с характером уравнительной фазы. Через сутки после введения амфетамина все еще наблюдалось полное затормаживание условно-рефлекторной деятельности.

В ходе проведенного нами полного исследования фармакодинамики ж е н ь ш е н я также было установлено, что в зависимости от типологической принадлежности экспериментальных животных одна и та же доза может дать диаметрально противоположные эффекты (146, 149). У белых крыс с данными о принадлежности к сильному, уравновешенному типу

нервной системы под влиянием обоих испытанных препаратов женьшеня условно-рефлекторная деятельность претерпевала преимущественно такие изменения, которые указывали на одновременное стимулирование корковых процессов возбуждения и активного торможения. У животных, принадлежащих к слабому типу, такая же доза женьшеневых препаратов вызывала резкое торможение реакций на положительные условные раздражители. Уже после первых одного-двух сигналов стереотипа на первый и второй час после введения препаратов женьшеня обычно развивалась фаза полного торможения, которая выражалась в отсутствии какой-либо реакции со стороны крысы на последующие условные раздражители. Нередко животные сидели притаясь в темном углу камеры, свертывались в клубок и иногда даже засыпали глубоко, шумно похрапывая. Если иногда выходили на свет, то подходили к кормушке не прямо, а озираясь, останавливаясь, обнюхивая вокруг себя, порой делали попытки вскарабкаться на стенку камеры. Реакция животных в этом случае явно имела ориентировочный характер. Проявлялись и различные фазовые состояния (включительно и ультрапарадоксальное фазовое состояние).

Не следует, однако, считать, что различия в типологии отдельных индивидов всегда обусловливают выраженные различия в эффектах фармакологических веществ на высшую нервную деятельность. Так в проведенных на нашей кафедре исследованиях мы наблюдали (128), что витамин B_1 в дозе 1 мг/кг веса под кожу оказывал благоприятное влияние на процесс активного торможения в коре собак с разными типологическими особенностями. У белых крыс витамин B_1 в дозе 0,10 мг/кг веса под кожу также улучшал дифференцировочное торможение вне зависимости от типологической принадлежности отдельных животных.

РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА

Несомненно большое детерминирующее эффекты фармакологических средств значение текущих, возникающих в ходе различных физиологических и биохимических процессов изменений в функциональном состоянии, соответственно в реактивности организма.

Так как реактивность организма, наряду с характерной для нее индивидуальной специфичностью отличается еще и большой пластичностью, вполне понятными становятся встречающиеся на каждом шагу сдвиги от типичного действия лекарственных веществ. Однако, очевидно, что эти сдвиги в фармакологических реакциях, которые в некоторых случаях, в отличие от „обычных" означают „извращенными" или „парадоксальными" реакциями, являются не менее естественными, строго закономерными реакциями. Вполне основательно *Н. Е. Введенский* (20) никогда не рассматривал „парадоксы" в реакциях данного физиологического объекта как нечто исключительное и анормальное. *Н. Е. Введенский* убедительно доказал, что изменение функционального состояния данного физиологического субстрата приводит в качестве естественного следствия и к изменению реакции на используемые раздражители. Из этого, однако, совсем не следует, что реакция „извращена". Реакция физиологического субстрата и в этом

случае, в соответствии с новыми условиями вполне естествена, вполне закономерна. Необходимо, однако, вскрывать условия и законы, которые определяют изменения в реактивности, для того чтобы либо овладеть ими, либо своевременно и наиболее рационально учитывать их требования.

Экспериментальная и клиническая медицина могут предоставить множество фактов, указывающих на то, что индивидуальные колебания физиологических или биохимических процессов даже в границах „нормы" могут детерминировать те или иные нюансы в действии лекарств.

Ed. Frommel и соавт. (427, 428) провели нейрофармакологические исследования по выяснению вызванных под действием интенсивной мышечной работы, сенсорного утомления, сексуального возбуждения, голода и жажды изменений в некоторых центральных реакциях. В аспекте рассматриваемой нами проблемы интересным является обнаруженный авторами факт, что при мышечной нагрузке и сенсорном утомлении эффект фенобарбитала по сравнению с контролем удлинялся, тогда как в экспериментах, в ходе которых у животных вызывали сексуальное возбуждение, голод или жажду, эффект фенобарбитала резко укорачивался или он был даже не в состоянии вызвать сон. Сексуальное возбуждение, голод и жажда снижают потенциальное гипнотическое действие хлорпромазина и хлордиазэпоксида. Анальгетический эффект морфина усиливался в условиях мышечного и сенсорного утомления, ослабевал при наступлении голода и не изменялся при сексуальном возбуждении. Мышечное утомление, сенсорная перегрузка и голод понижали возбуждающий эффект амфетамина, а сексуальное возбуждение и жажда усиливали этот эффект. Жажда повышала и токсичность амфетамина.

Было обнаружено (717), что свободная двигательная активность животных уменьшает угнетающий эффект хлорпромазина на условный рефлекс слюновыделения. Пытаясь выяснить механизм осуществления этого влияния свободной двигательной активности, в последующих опытах *Э. Стойка* (234) обнаруживает, что вещества холиномиметического действия (ацетилхолин и KCl) уменьшают угнетающее влияние хлорпромазина. Это дает основание высказать предположение о том, что в ретикулярной формации мозгового ствола наряду с адренергическими зонами, имеющими отношение к защитным реакциям, есть и холинергические зоны, связанными с биологически положительными пищеварительными реакциями. Допускается, что в условиях свободной двигательной деятельности, когда уменьшается тормозящий эффект хлорпромазина на условные пищеварительные рефлексы, наступает освобождение гуморального фактора холинергической природы, который на длительное время изменяет функциональное состояние ретикулярной формации, обусловливая ее относительную невосприимчивость к действию хлорпромазина. Другие исследования (111) показали, что изменяя функциональное состояние центральных холинореактивных систем (например, с помощью антихолинэстеразных веществ галантамина и эзерина), можно оказать существенное влияние на активность нейротропных веществ различных групп (нейролептиков, анальгетиков, локальных анестетиков).

Для голодных крыс, которым для получения питательных таблеток, надо было нажать на клавиш, в нормальную программу включили конфликтную ситуацию. В модификации опыта получение питательных таблеток было упрощено, однако, было связано с умеренно болезненными раздра-

жепиями. В фазе конфликта наблюдались типичные изменения в поведении животных. При подходящем программировании оказалось возможным при помощи фенотиазиновых нейролептиков в субпороговых дозах (лишенных седативных влияний), получить эффекты, которые можно рассматривать как подавление страха и напряженности (596).

Так как, видимо, стероидные гормоны являются природными субстратами для обнаруженных в микросомах печени энзимов, окислительно метаболизирующих лекарства (530, 531), объяснимо, почему эстрадиол—17β, тестостерон, андростерон, прогестерон и гидрокортизон компетитивно угнетают окисление этилморфина и гексобарбитала (731). Учитывая это, естественно ожидать, что индивидуальные различия в уровне вышеперечисленных гормонов существенно отразятся на метаболизировании, а отсюда — и на эффектах тех лекарств, которые окисляются теми же микросомальными энзимами.

С помощью разработанной *Ch. Nachev, J. Collier* и *B. Robinson* (358, 590) оригинальной методики измерения изменений в сопротивлении поверхностных вен руки было обнаружено, что введение гистамина, ацетилхолина или изопреналина (в дозах от 2 до 256 нг/мин) не вызывает сужения или расширения наблюдаемой вены. Если, однако, вена предварительно сокращалась под действием постоянной инфузии норадреналина, каждый из этих фармакологических веществ вызывал расширение вены, зависимое от дозы.

Сосудорасширяющий эффект гистамина, ацетилхолина и изопреналина можно предупредить предшествующей инфузией соответственно: мепирамина (5 мкг в течение 10 мин), атропина (5 мкг в течение 10 мин) или пропраноллола (10 мкг в течение 10 мин). Следовательно, налицо эффекты от взаимодействия с гистаминовыми, холинергическими и β-адренергическими рецепторами, которые, однако, проявляются только при определенно функциональном состоянии стенки сосуда.

Адреналин обычно релаксирует желудок и сокращает пилорный и илеоцекальный сфинктеры, но эти эффекты зависят от предшествующего состояния мышц. Если тонус уже высокий, то адреналин вызывает релаксацию, если низкий — сокращение.

Экспериментально вызванные изменения в функциональном состоянии щитовидной железы оказали существенное влияние на эффект некоторых испытуемых гипо- или гипертензивно действующих лекарств (67, 68).

Так, в условиях экспериментально вызванного гипертиреоидизма вератрум-алкалоидный гипотензивный препарат гермелон дает в три раза более кратковременный гипотензивный эффект. У кошек с экспериментальным гипертиреоидизмом почти в половине проведенных опытов наблюдалось извращение гипотензивного эффекта гермелона в гипертензивный (при отсутствии извращения у контрольных кошек). У крыс с экспериментальным гипертиреоидизмом наблюдалось понижение гипотензивного эффекта гексаметония.

Интересные результаты, относящиеся к значению функционального состояния для эффекта фармакологического соединения, мы получили и в опытах с экстрактом из корней выращиваемого в Болгарии азиатского растения R h a p o n t i c u m (L e u z e a) c a r t h a m o i d e s (W i l d) I l j i n. В ходе экспериментов в условиях отсутствия физической нагрузки

у крыс левзея не оказала четкого влияния на локомоторную активность животных (631).

В опытах на крысах, вынужденных длительное время плавать, т. е. в условиях усиленной мышечной работы и наступающего утомления, левзея показала выраженный стимулирующий эффект — продолжительность плавания большинства крыс, получивших предварительно левзею, до того как потонуть, оказалась увеличенной в несколько раз (176).

На сегодняшний день мы располагаем богатым экспериментальным и клиническим материалом, убедительно указывающим на то, что внутреннее противоречивое единство физиологических и биохимических процессов в организме приводит к тому, что как правило, любой переход данного физиологического процесса с одного уровня на другой (более высокий или более низкий) приводит в качестве закономерного следствия к определенным изменениям в реактивности. Характер этих изменений реактивности определяется, прежде всего, сложными требованиями гомеостаза. К приведенным в предшествующих разделах примерам в этой области мы прибавим еще лишь 2—3 не для доказательства правомерности этого положения, а только для его иллюстрации.

Вещества адреналинового ряда и продукты их распада в организме, угнетая активность холинэстеразы, приводят к усилению эффектов парасимпатического медиатора. Установленный *G. L. Brown, E. Bülbring* и *D. D. Burns* (325) факт, что адреналин является антагонистом d-тубокурарина, объясняется авторами вызванным адреналином повышением реактивности холинергических структур к ецатилхолину.

E. Laschet, W. Hohlweg и D. Bilz (535) наблюдали, что длительное введение глюкокортикоидов приводит, так сказать, к „десенсибилизации" гипофизарно-диэнцефалической системы в отношение угнетающего действия периферического гормона. Налицо нечто подобное „ускользанию" сердца от действия блуждающего нерва при его длительном раздражении. Эта „десенсибилизация" гипофизарно-диэнцефалической системы по отношению к угнетающему действию периферического гормона является настоящим скачкообразным изменением в ее реактивности. Этот переход реактивности с одного уровня на другой имеет исключительно важное биологическое значение. Это изменение в реактивности при данных условиях оказалось жизненно необходимым для дальнейшего существования индивида.

M. Nakashima и соавт. (591) обнаружили, что изолированное сердце или предсердие, которое под влиянием уабаина или $CaCl_2$ достигает максимума своей сократительной способности, в дальнейшем уже показывает отрицательный инотропный ответ на сердечные стимулянты.

Несмотря на то, что в ходе проводимых в нашей лаборатории опытов наблюдалось (128), что витамин B_1 (0,10 мг/кг) улучшает дифференцировочное торможение у белых крыс, принадлежащих к различным типам, эффект в большой степени зависел от исходного функционального фона корковой деятельности и особенно от процесса внутреннего торможения. У крыс с хорошо выраженным внутренним торможением в исходном опыте витамин B_1 вызывал растормаживание дифференцировок, а при пониженном или относительно пониженном процессе внутреннего торможения под влиянием витамина B_1 наступало значительное улучшение дифференцировок.

Все это факты, говорящие в пользу развиваемого нами (150, 154, 161) взгляда о том, что в ходе динамически изменяющейся реактивности различных структур организма (в качестве одного из сложных проявлений физиологической саморегуляции) создаются особо благоприятные возможности для поддерживания гомеостаза организма.

В таком случае очевидно, что если организм посредством широких возможностей саморегуляции поддерживает гармонию в функционировании различных физиологических и биохимических систем в широко варьирующих условиях, то первично измененная реактивность непосредственно активированной или ингибированной физиологической системы, равно как и вторично изменяющаяся реактивность находящихся во внутренне противоречивом единстве с ней других физиологических систем, дадут глубокое отражение и на действие различных фармакологических средств.

Золотое правило классиков-терапевтов „Лечить больного, а не болезнь", которое до недавнего времени было лышь добрым пожеланием, изо дня в день становится все более реально выполнимым. Благодаря знаниям о механизмах, посредством которых типичный эффект данного лекарства изменяется соответственно тем или иным генетически детерминированным вариациям, индивидуальным биохимическим и структурным особенностям (которые, по сути дела, являются фенотипическим выражением генетических различий), современный терапевт уже не в силу какой-то интуиции, а с помощью количественных данных объективных исследований во многих случаях может предвидеть эффект лекарства у данного человека. Иначе говоря, современный терапевт во многих случаях уже имеет в своем распоряжении солидную точку опоры для проведения объективно мотивированной индивидуальной терапии.

Однако вопрос индивидуальной фармакотерапии — этой высшей и сложнейшей ступени интегральной терапии — не исчерпывается генетически обусловленными особенностями фармакокинетики и реактивности конкретного индивида на лекарство. Вся прошлая история отдельного человека, в сочетании с его настоящим, дает отражение на эффекты лекарств. Возраст, перенесенные заболевания, пол, факторы окружающей среды, взаимодействия с другими лекарствами, актуальное патологическое и функциональное состояние — все это, отражаясь на метаболитические процессы в организме и на его реактивность, окажет влияние различным способом у различных индивидов на действие и эффекты лекарств. И именно значительное богатство конкретных знаний в этих областях, которыми мы располагаем сегодня, дает нам возможность во многих случаях проводить по-настоящему рациональную, глубоко индивидуальную фармакотерапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамец, И. И., И. В. Комиссаров, И. М. Самойлович. — *Бюлл. экспер. биол.*, 1968, 8, 62. 2. Авакумов, В. М., Ю. М. Батулин. — *Фармакол. и токсикол.*, 32, 1969, 5, 548—551. 3. Алов, И. А., Н. В. Красильников. *Докл. АН СССР*, т. 142, 1962, 4, 933—936. 4. Аничков, С. В., М. Л. Беленький. — *Фармакол. и токсикол.*, 15, 1952, 6, 18—22. 5. Аничков, С. В., М. Л. Беленький. — Учебник фармакологии, III изд., М. Изд., Медицина, 1969, 472. 6. Анохин, П. К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса, М., Медицина, 1968, 548. 7. Арбузов, С. Я. — Современные представления о механизме действия наркотиков и стимуляторов нервной системы. Л., Изд. Военно-мед. акад., 1955, 56. 8. Арбузов, С. Я. Современные проблемы фармакологии, Киев, 1971, 12—13. 9. Артемов, Н. М., Л. Н. Тарасова, А. Н. Филимонова. *Биологич. науки*, I, 1960, 89—96. 10. Беркович, Е. М. *Усп. совр. биол.*, 64, 1967, 1, 136—150. 11. Бородкин, Ю. С. Антифеины, М., 1966, 200. 12. Бородкин, Ю. С., Н. А. Лосев, В. А. Крауз. *Фармакол. и токсикол.*, 33, 1970, 3, 259—263. 13. Брехман, И. Л. Женьшень, Л., Медгиз, 1957, 181. 14. Брехт, К., В. Шницер. Съвременни аспекти в областта на ензим-инхибиторната терапия. Симпозиум, С., 2—3 окт. 1970, 28. 15. Бузников, Г. А. В кн.: Межклеточные взаимодействия в дифференцировке и росте, М., Изд. Наука, 1970, 150—163. 16. Вальдман, А. В. В кн.: Нейрофармакология процессов центрального регулирования, Л., Международная книга, 1969, 7—70. 17. Вальдман, А. В., М. М. Козловская. *Бюлл. экспер. биол.*, 69, 1970, 1, 51—56. 18. Вальдман, А. В., М. Н. Лебедева. *Бюлл. экспер. биол.*, 70, 1970, 8, 51—53. 19. Васильев, П. В., П. П. Саксонов. *Фармакол. и токсикол.*, 21, 1958, 3, 30—33. 20. Введенский, Н. Е. В кн.: Физиология нервной системы (под ред. К. М. Быкова), М., Изд. Мед. лит., в. III, 1952, 2, 1007.

21. Вейн, Дж. Р. *Съвр. мед.*, XX, 1969, 12, 645—654. 22. Верховский, Ю. Г., Л. П. Кокина. *Фармакол. и токсикол.*, 31, 1968, 2, 209—213. 23. Веселова, А. Е. Пробл. сов. физ. биох., фарм., М., Изд. АМН СССР, II, 1949, 929—933. 24. ВОЗ. Серия техн. докл. ВОЗ, 1965, Женева, 237, 1966, 35. 25. ВОЗ Серия техн. докл. ВОЗ, 1961, Женева, 211, 1963, 23. 26. Вотчал, Б. Е. Очерки клинической фармакологии, М., Гос. изд. лит., 1963, 414. 27. Вотчал, Б. Е., М. Е. Слуцкий. Фармакология и химия. Матер. к XI Всес. фармакол. конфер., М., 1965, 75—76. 28. Высоцкий, Г. И. В сб.: Фармакол. центр. холинолитиков и др. нейротропн. средств, Л., 1969, 136—137. 29. Галоян, А. А. *Докл. АН Арм ССР*, 36, 1963, 1, 35—37. 30. Гилев, А. П., Куриленко, В. М. *Фармакол. и токсикол.*, 29, 1966, 6, 665—672. 31. Гилев, А. П., В. М. Куриленко. *Фармакол. и токсикол.*, 31, 1968, 1, 56—60. 32. Гилев, А. П., Э. В. Тетенчук. *Фармакол. и токсикол.*, 31, 1968, 2, 159—163. 33. Глебов, Р. Н. *Успехи современной биологии*, 70, 1970, 1 (4), 26—40. 34. Глебов, Р. Н.,

О. М. Поздняков. Биохимия, 34, 1969, 3, 524—528. 35. Голиков, П. П. *Фармакол. и токсикол.*, 32, 1969, 5, 600—602. 36. Голиков, С. Н., С. Г. Кузнецов. *Вестн. АМН СССР*, 25, 1970, 2, 67—85. 37. Горизинтов, П. Д., Л. Л. Федоровский, Г. А. Лебедева. В кн.: Механизмы биологического действия ионизирующих излучений. Львов, 1965, 46. 38. Гращенков, Н. И. Гипоталамус, М., Изд. Наука, 1964, 368. 39. Гурин, В. Н., А. А. Логинов. *Фармакол. и токсикол.*, 32, 1969, 2, 150—152. 40. Далев, Д., И. Гагаузов. Научни трудове на ВМИ — София, Фармацефт. фак. У., в. 3, 1957, 37—42.

41. Далев, Д., И. Гагаузов, В. Мутафчиева. Фармация, 16, 1966, 6, 22—25. 42. Даниш, А. Радиобиология, 1962, 2, 246. 43. Демин, Н. Н., Г. А. Нечаева. *Докл. АН СССР*, 178, 1968, 1436—1438. 44. Дильман, В. А. *Терапевт. арх.*, 32, 1960, 2, 72—77. 45. Домбровская, А. М., М. И. Сластен. В сб.: Патология сердечнососудистой системы в клинике и эксперименте, Киев, Госмедиздат, УССР, 1956, 201—209. 46. Дяблова, П. Е. *Физиолог. журн.*, 46, 1960, 6, 690—694. 47. Елис, Ю., Е. Рашкова. В кн.: Новости във фармакологията и фармакотерапията, С. Мед. и физк., 1967, 32—44. 48. Желязков, Л. Биогенни амини, С., Мед. и физк., 1966, 222. 49. Желязков, Д. К., Н. М. Георгиев. Първи конгрес на друж. по физиол. науки. Резюмета на докладите. С., 1970, 92—93. 50. Закусов, В. В. *Фармакол. и токсикол.*, 17, 1954, 4, 3—9. 51. Закусов, В. В. Доклады на XX межд. конгр. физиол. в Брюсселе, М., Изд. АН СССР, 1956, 248—253. 52. Закусов, В. В. *Фармакол. и токсикол.*, 26, 1963, 2, 131—138. 53. Закусов, В. В. Фармакология и химия. Матер. к XI Всес. фармакол. конфер. М., 1965, 120—122. 54. В. Закусов, В. Пленум правления Всесоюзного фармакологического общества, Рига, 1968, 5—15. 55. Закусов, В. В. *Фармакол. и токсикол.*, 32, 1969, 2, 131—134. 56. Закусов, В. В. *Фармакол. и токсикол.*, 34, 1971, 1, 79. 58. Закусов, В. В. М. К. Созина. *Фармакол. и токсикол.*, 17, 1954, 1, 3—8. 59. Закусов, В. В., К. А., Спалва, О. В. Ульянова. *Фармакол. и токсикол.*, 20, 1957, 1, 13—17. 60. Западнюк, В. И. *Фармакол. и токсикол.*, 32, 1969, 1, 38—40.

61. Заславская, Р. М. *Фармакол. и токсикол.*, 27, 1964, 1, 22—24. 62. Захарычева, А. А. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1957, 1, 96—107. 63. Зиколова, Св., М. Наумова. Трудове на НИХФИ, т. IX, 1973 (под печат). 64. Ибрагимов, Ф., Ибрагимов, В. Основные лекарственные средства китайской медицины. М., Медгиз, 1960, 410. 65. Иванова, Л. Н. В кн.: Некоторые актуальные вопросы биологии и медицины, М., 1968, 150. 66. Изгина, Н. З *Фармакол. и токсикол.*, 31, 1968, 2, 142—145. 67. Иларионов, И. *Експер. мед. и морфол.*, 4, 1965, 1, 48—53. 68. Иларионов, Й. Влияние на функционалното състояние на щитовидната жлеза върху ефекта на някои хипо- и хипертензивни лекарства. Дисертация, С., 1967, 289. Автореферат, С., 1967, 22. 69. Ильинский, Б. В., И. Е. Ганелина. Cor et vasa, 4, 1962, 4, 265—273. 70. Ильюченок, Р. Ю. *Експерим. мед. и морф.*, 4, 1965, 2, 81—90. 71. Кабилов, Н. М. *Фармакол. и токсикол.*, 33, 1970, 5, 549—550. 72. Каверина, Н. В., Т. Ф Карева, И. Н. Пидевич, *Фармакол. и токсикол.*, 28, 1965, 5, 536—539. 73. Кавецмкий, Р. Е. Роль активной мезенхимы в диспозиции организма к злокачественны: новообразованиям, Киев, Изд. АН УССР, 1938, 180. 74. Карасик, В. М. В кн. Руководство по фармакологии, Л., Медгиз, 1, 1961, 86—96. 75. Карасик, В. М. В кн.: Фармакология сердечно-сосудистых веществ, Киев, 1965, 220. 76. Каскиль, Г. Н. Гемато-энцефалический барьер, М., Изд. АН СССР, 1963, 408, 77. Кассиль, Г. Н. В кн.: Физиология и патология гисто-гематических барьеров, М., Изд. Наука, 1968, 170—178. 78. Катц, Б. В кн.: Современные проблемы биофизики, 11, М., Изд. Иностр. лит., 1961, 273—281. 79. Кафиани, К. А. В сб.: Биологические аспекты кибернетики, М., Изд. АН СССР, 1962, 210—216. 80. Кибяков, А. В. Сб. Цепные нейрогормональные реакции и симпатоадреналовая система. Изд. Наука, Л., 1968, 115—119.

81. Кисин, И. Е. *Фармакол. и токсикол.*, 32, 1969, 5, 570—573. 82. Кисин, И. Е., Л. А. Серебряков. *Фармакол. и токсикол.*, 32, 1969, 6, 673—678. 83. Кисин, И. Е., Г. Г. Чичканов. *Фармакол. и токсикол.*, 33, 1970, 4, 432—436. Киссин, И. Е., Л. А. Серебряков, С. Д. Южаков. Совр. пробл. фармакол., Киев, 1971, 116—117. 85. Комиссаров, И. В. *Усп. совр. биол.*, 67, 1969, 3, 452—464. 86. Комиссаров, И. В. Элементы теории рецепторов в

молекулярной фармакологии, М., Изд. Медицина, 1969, 216. 87. Комиссаров, И. В. *Фармакол. и токсикол.*, 33, 1970, 4, 392—395. 88. Комиссаров, И. В., Г. И. Руецкая. *Бюлл. эксп. биол.*, 66, 1968, 11, 61—64. 89. Комиссаров, И. В., А. Н. Талалаенко. *Фармакол. и токсикол.*, 32, 1969, 2, 231—236. 90. Котляревский, Л. И. Ж. Высш. нервн. деят., 1, 1951, 5, 753. 91. Кравков, И. П. Основы фармакологии, изд. XIV, Л. — М., Гос. мед. изд., ч. I, 1933, 429. 92. Кривосиньский, Л. Р., А. Н. Кудрин. *Фармакол. и токсикол.*, 32, 1969, 3, 282—285. 93. Круглов, Н. А. *Фармакол. и токсикол.*, 32, 1969, 1, 10—13. 94. Кудрин, А. Н., Н. И. Андреева. *Фармакол. и токсикол.*, 30, 1967, 5, 590—593. 95. Кудрин, А. Н., Г. Т. Пономарева. Применение математики в экспериментальной и клинической медицине, М., Изд. 1967, 356. 96. Кудрин, А. Н. В кн.: Вопросы фармакологической регуляции деятельности сердца, М., 1969, 11—16. 97. Кучерук, А. С., В. Р. Стец. Совр. пробл. фармакол., Киев, 1971, 143—144. 98. Кучушев, Э. Х. *Фармакол. и токсикол.*, 35, 1972, 6, 661—662. 99. Лазарев, Н. В. Эволюция фармакологии, Изд. Военно-морской мед. акад. Л., 1947, 276. 100. Лазарев, Н. В. Фармакология патологических процессов. Л., Медгиз, 1951, 298.

101. Лазарев, Н. В. Воспроизведение заболеваний у животных. Л., Медгиз, 1954, 392. 102. Лазарев, Н. В., Г. И. Фелистович. Пентоксил и его применение при алейкиях, II изд., Л., Медгиз, 1954. 103. Лазарев, Н. В. Руководство по фармакологии, т. I, Л., Медгиз, 1961, 36—47. 104. Лазовская, А. В. В кн.: Материалы конференции „Лучевая болезнь", Л., 1966, 160. 105. Лаптева, Н. Н. *Журн. невропатол. и психиатр.*, 58, 1958, 2, 150—157. 106. Лесная, Н. А. *Фармакол. и токсикол.*, 35, 1972, 2, 218—220. 107. Ливанов, М. Н. В сб.: Вопросы электрофизиологии и энцефалографии, М.—Л., Изд. АН СССР, 1960, 11—20. 108. Либерман, С. С., Р. А. Альтшулер, Л. Н. Герчиков. *Фармакол. и токсикол.*, 33, 1970, 5, 586—590. 109. Лоскутова, З. Ф., П. П. Сансонов. *Бюлл. экспер. биол.*, 75, 1973, 4, 59—60. 110. Майзелис, М. Я., Ф. З. Меерсон, Е. М. Лейкина, Н. А. Попко, Л. Е. Гвирцман. *Бюлл. экспер. биол.*, 69, 1970, 1, 28—30. 111. Машковский, М. Д. В сб.: Фармакология и химия. Матер. к XI Всес. фармакол. конфер., М., 1965, 202—204. 112. Машковский, М. Д., Л. Ф. Рошина, *Фармакол. и токсикол.*, 32, 1969, 1, 16—20. 113. Мироненко, А. И. *Фармакол. и токсикол.*, 19, Приложение к журналу за 1956, 10—11. 114. Мироненко, А. И. *Фармакол. и токсикол.*, XX, 1957, 1, 28—32. 115. Михельсон, М. Я., Н. В. Саватеев, Е. К. Рожкова, Н. Я. Лукомская, В. кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ., Л., Углетехиздат, 1957, 25—43. 116. Монов, Ал., В. Петков, Л. Кръстанов, С. Андреева. Клинична токсикология, С., Изд. Мед. и физк., 1972, 557. 117. Мороз, Б. Г., С. П. Гроздов. *Фармакол. и токсикол.*, 22, 1959, 6, 544—550. 118. Муравьев, И. И. Учебник технологии лекарств и галеновых препаратов, М., Медгиз, 1961, 782. 119. Муравьев, М. Н. Радиобиология, 1963, 4, 540. 120. Настев, Г., Ст. Попов. *Експерим. мед. и морф.*, 3, 1964, 3, 176—183.

121. Нахманзон, Д. Молекулярная биология, М., Изд. АН СССР, 1965, 284. 122. Нешев, Г. Взаимоотношения между стрес-реакцията на организма и психофармакологичните вещества хлорпромазин и фенамин. Диссертация, С., 1967, 296. 123. Никифоровский, П. М. Фармакология условных рефлексов как метод для их изучения, М., Изд. АМН СССР, 1952, 190. 124. Николаев, М. П. Учебник фармакологии, М., Медгиз, 1948, 560. 125. Николаев, М. П. Сб. Проблемы сов. физиол., биох., фармакол., М., 1949, 897—908. 126. Нурманд, Л. Б. *Фармакол. и токсикол.*, 32, 1969, 1, 41—43. 127. Нурманд, Л. Б. *Бюлл. экспер. биол.*, 75, 1973, 3, 73—75. 128. Овчаров, Р. Фармакодинамични взаимоотношения на фенамина, витамин B_1 и натриевия бромид. Диссертация, С., 1960, 235. 129. Овчаров, Р., В. Петков, Ст. Попов. Научни трудове на ИСУЛ. — 10, 1963, 2, 1—6. 130. Овчаров, Р., Ив. Цонев, П. Статков, В. Петков, Ст. Шкендеров, П. Попов, Д. Дойчинов. Симпоз. по аналгина и някои други пиразолонови производни. С., 11—12 май 1970, 20. 131. Ойвин, И. А. *Пат. физиол.*, т. XIV, 1970, 1, 3—11. 132. Омельянко, З. П. Совр. пробл. фармакол., Киев, 1971, 203—204. 133. Осипова, С. В. *Фармакол. и токсикол.*, 31, 1968, 6, 694—696. 134. Павлов, И. П. Полное собр. соч., М.—Л., Изд. АН СССР, т. II, кн. 2, 1951, 224. 135. Павлов, И. П. Полн. собр. сочинений, Изд. II,

М., Изд. АН СССР, т. III, кн. I, 1951, 445. 136. Павлов, И. П. Полное собр. соч., М.—Л., Изд. АН СССР, т. III, кн. 2, 1951, 220. 137. *Павловские среды.* М., Изд. АН СССР, т. III, 1949, 468. 138. *Пасечников, Ф. Г.* Совр. пробл. фармакол., Киев, 1971, 207, 139. Першин, Г. Н., В. В. Несвадьба. *Фармакол. и токсикол.*, 32, 1969, 6, 699—705. 140. Петков, В. *Год. на Соф. Унив. Мед. фак.*, XXVIII 1948/49, 885—962.

141. Петков, В. *Бълг. клин.*, 20, 1949, 7, 549—554. 142. Петков, В. *Мед. летописи,* 1950, 8—9, 819—832. 143. Петков, В. Нови експериментални данни за фармакодинамията на някои растителни видове, С., Изд. Наука и изкуство, 1953, 288. 144. Петков, В. *Сьврем. мед.*, 6, 1955, 9, 8—16. 145. Петков, В. Научни трудове на ИСУЛ, 4, 1957, 1, 251—275. 146. Петков, В. *Известия на инст. по експерим. мед., при БАН,* 11, 1957, 485—513. 147. Петков, В. Очерки по експериментална терапия, С., Мед. и физк., 1958, 244. 148. Петков, В. *журн. высш. нерв. деят.*, 8, 1958, 2, 265—271. 149. Петков, В. В сб.: Изследвания върху женшена и китайския лимонник в България, С., Изд. БАН, 1958, 73—137. 150. Петков, В. Научни трудове на ИСУЛ, VI, 1959, 1—27. 151. Петков, В. В сб.: Материалы к изучению жень-шеня и лимонника, в IV, 1960, 191—202. 152. Петков, В. Фармакология на ретикуларната формация на мозъчния ствол. Психофармака, Изд. БАН, С., 1960, 153. Петков, В. *Известия на Инст. по физиология на БАН,* V, 1962, 57—90. 154. Петков, В. *Известия на Инст. по физиология на БАН,* VII, 1963, 191—211. 155. Петков, В. *Експерим. мед. и морф.*, 2, 1968, 4, 1—9. 156. Петков, В. *Експерим. мед. и морф.*, 3, 1964, 4, 286—293. 157. Петков, В. *Експерим. мед. и морф.*, 4, 1965, 4. 282—290. 158. Петков. *В. Експерим. мед. и морф.*, 4, 1965, 3, 166—175. 159. Петков, В. *Пробл. эндокрин. и гормонотер.*, 12, 1966, 6, 79—85. 160. Петков, В. *Неврол. псих. и неврохир.*, 5, 1966, 3, 192—203.

161. Петков, В. Проблеми на биологията. С., Изд. Народна просвета, св. 2, 1966, 196—223. 162. Петков, В. Научни трудове на ИСУЛ (Юбилейна научна сесия), XIV, 1967, 1, 21—36. 163. Петков, В. Новости във фармакологията и фармакотерапията, С., Мед. и физк., 1967, 45—56. 164. Петков, В. В сб.: Актуални проблеми във вътрешната медицина, С., Изд. Мед. и физк., 1967, 235—250. 165. Петков, В. *Експерим. мед. и морф.*, 7, 1968, 1, 25—31. 166. Петков, В. Детерминанти на фармакологичните действия и ефекти, Диссертация, С., 1969, 608. 167. Петков, В. *Съврем. мед.*, 21, 1970, 6, 3—7. 168. Петков, В. Симпоз. „Реактивност и лекарства", Резюмета на докладите, С., 1972, 37—38. 169. Петков, В. Лекарство, организъм, фармакологичен ефект, I изд., С., Изд. Мед. и физк., 1972, 420. 170. Петков, В. Проблеми на клиничната фармакология и на фармакотерапията, С., Изд. Мед. и физк., 1972, 466. 171. Петков, В. Новости на фармакологията и фармакотерапията, С., Изд. Мед. и физк., 1973, 35—49. 171. Петков, В. и Сн. Шивачева. Трудове на Научно-изсл. психоневролог. инст., т. III, 1957, 89—114. 173. Петков, В. и Ст. Попов. *Съвр. мед.*, 10, 1959, 4, 3—17. 174. Петков, В., Ст. Попов и Ив. Цонев. *Фармакол. и токсикол.*, 22, 1959, 4, 324—332. 175. Петков, В., Ст. Попов и Ив. Цонев. Научни трудове на ИСУЛ, VI, 1959, 2, 109—132. 176. Петков, В. и Р. Овчаров. Научни трудове на ИСУЛ, 7, 1960, 4, 11—25. 177. Петков, В., Ем. Ацев, Р. Овчаров. Научни трудове на ИСУЛ, 8, 1961, 1, 1—19. 178. Петков, В., Ст. Попов и Р. Бъчваров. Научни трудове на ИСУЛ, VIII, 1961, 1, 19—37. 179. Петков, В., Т. Шипочлиев и Т. Лилова, *Фармация,* 11, 1961, 6, 19—27. 170. Петков, В., Й. Тодоров. Фармакобиохимия, С. Мед. и физк., 1962, 290.

181. Петков, В., Р. Овчаров, В. Кушев. *Експерим. мед. и морф.*, 1, 1962, 1, 29—34. 182. Петков, В., и Ив. Цонев. Научни трудове на ИСУЛ, т. IX, 1962, кн. 2, 7—27. 183. Петков, В., Ст. Попов, Р. Овчаров, А. Дериджан. Научни трудове на ИСУЛ, 9, 1962, 3, 123—129. 184. Петков, В. и Ст. Попов. *Фармакол. и токсикол.*, 29, 1966, 1, 8—12. 185. Петков, В., В. Кушев. *Експерим. мед. и морф.*, 5, 1966, 3, 160—165. 186. Петков, В., В. Кушев, Р. Овчаров. *Акуш. и гинек.*, 5, 1966, 4, 242—245. 187. Петков, В., В. Кушев. *Рентгенол. и радиол.*, 5, 1966, 2, 89—93. 188. Петков, В., Г. Шумков, В. Кушев. *Съвр. мед.*, 17, 1966, 6, 461—470. 189. Петков, В., Д. Станева. В кн.: Фармакология и фармакотерапия, С., Изд. ЦНМИ, 1967, 3—21. 190. Петков, В., Ив. Цонев, Л. Райнова, М. Пенова. Научни трудове

на ИСУЛ (Юбилейна научна сесия), XV, 1969, 3, 169—174. 191. Петков, В., Р. Овчаров. *Съвр. мед.*, 20, 1969, 5, 232—235. 192. Петков, В., Д. Станева-Стойчева. Научни трудове на ИСУЛ, XVI, 1969, 1, 113—117. 193. Петков, В., Е. Клоучек, Л. Райнова. *Експерим. мед. и морф.*, 9, 1970, 1, 38—42. 194. Петков, В., Е. Клоучек, Л. Райнова. Първи конгрес на друж. по физиол. науки, Резюмета на докладите, С., 10—14, XI, 1970, 214. 195. Петков, В., П. Статков. Симпозиум Аналгин и пиразолонови производни, С., 11—12, май, 1970, 13—14. 186. Петков, В., Г. Шумков, В. Кушев. В сб.: Вирусен хепатит и следхепатитни състояния, С., Изд. БАН, 1970, 375—378. 197. Петков, В., Р. Радомиров, С. Тодоров, Цв. Стоилова. Фармакологични изследвания на 9 новосинтезирани N^1—,N^4—ацил пиперазинови производни (под печат). 198. Петков, В., С. Тодоров, Е. Китова. Фактори, влияещи на реактивността на медиаторните рецептори (под печат). 199. Петрова, М. К. Собрание трудов, М., Изд. АМН СССР, 11, 1953, 224. 200. Петрова, М. К. Труды физиологических лаборатории акад. И. П. Павлова, М.—Л., Изд. АН СССР, VII, 1937, 235.

201. Петровский, Г. А. Клиническая фармакология, Изд. II, Гос. мед. изд. УССР, Киев, 1956, 541. 202. Пидевич, И. Н. В сб.: Фармакология и химия. Матер. к XI Всес. фармакол. конфер., М., 1965, 240—241. 203. Пидевич, И. Н., Н. Ф. Кучерова. Совр. пробл. фармакол., Киев, 1971, 211. 204. Полубояринова, З. А. *Бюлл. радиац. мед.*, 1957, 1, 39. 205. Полякова/Кондорская, Н. Б. Тр. всес. общ. физиол. биохим., фармакол., М., Изд. АН СССР, 3, 1956, 128—134. 206. Попов, Л., В. Петков, П. Кожухаров. *Фармация*, 1953, 5, 30—38; Известия на Института по експериментална медицина при БАН, 11, 1957, 461—484. 207. Попов, П. Фармакодинамия, С., 1948, 1280. 208. Поскаленко, А. Н. В сб.: Фармакология и химия. Матер. к XI Всес. фармакол. конфер., М., 1965, 252—253. 209. Почепцов, В. Г., Н. Д. Телегина. *Терапевт. арх.*, 43, 1971, 1, 8—14. 210. Почечуева, Г. С. *Бюлл. экспер. биол.*, 75, 1973, 3, 48—51. 211. Прозоровский, А. С., Ю. А. Благовидова. Мази. М., Изд. Моск. фармац. инст., 1958, 143. 212. Прозоровский, В. Б., З. А. Волкова. *Фармакол. и токсикол.*, 32, 1969, 1, 97—100. 213. Прозоровский, В. Б., О. Н. Хромова, Н. И. Гладышева. *Фармакол. и токсикол.*, 34, 1971, 1, 54—57. 214. Прянишкова, Н. Т., К. С. Раевский. *Бюлл. экспер. биол.*, 75, 1973, 3, 67—70. 215. Раевский, К. С. *Фармакол. и токсикол.*, 32, 1969, 2, 134—137. 216. Раевский, К. С. Совр. пробл. фармакол., Киев, 1971, 225—226. 217. Райнова, Л., В. Петков. *Експерим. мед. и морф.*, 6, 1967, 4, 200—205. Райнова, Л., Ив. Цонев, В. Петков, М. Пенова, Ст. Иванчева, М. Маринов. Научни трудове на ИСУЛ, XVI, 1969, 1, 119—125. 219. Рахимова, И. А. *Фармакол. и токсикол.*, 32, 1969, 3, 287—289. 220. Рачев, Р. Р. Митохондрии и тиреоидные гормоны. Л., Изд. Медицина, 1969, 223.

221. Розенцвейг, Н. З., Ю. К. Сандер. Технология лекарств и галеновых препаратов, М., Изд. Медицина, 1967, 771. 222. Розин, М. А. Клетка и неспецифическая сопротивляемость организма, Л., Изд. Наука, 1967, 145. 223. Розовская, Е. С. Участие в прениях. Пробл. сов. физиол., биох., фармакол., М., Изд. АМН СССР, 11, 1949, 946. 224. Рыженков, В. Е., Е. Н. Питковская Р. С. Лившиц. *Сов. мед.*, 1967, 4, 127. 225. Самборська, К. П., Б. М. Медведев. *Фiзiологичный журнал АН СССР*, 11, 1956, 5, 113—117. 226. Самойлович, И. М. *Фармакол. и токсикол.*, 27, 1964, 6, 736—738. 227. Сангайло, А. К. Совр. пробл. фармакол., Киев, 1971, 246—247. 228. Сапожков, А. В. *Бюлл. эксп. биол.*, 70, 1970, 8, 64—66. 229. Скебельская, Б. Ю. *Пробл. эндокр. и гормонотер.*, 5, 1959, 6, 3—6. 230. Скебельская, Ю. Б. и З. Р. Баграмян. *Пробл. эндокр. и гормонотер.*, 8, 1962, 6, 27—30. 231. Снегирев, Е. А. *Бюлл. экспер. биол.*, 72, 1971, 10, 55—58. 232. Станева-Стойчева, Д., В. Петков, М. Златева, Г. Антов. *Съвр. мед.*, 19, 1968, 4, 287—297. 233. Станева-Стойчева, Д., В. Петков, Р. Овчаров. *Фармация*, 20, 1970, 3, 43—51. 234. Стойка, Э. *Журн. высш. нервн. деят.*, 12, 1962, 5, 888—895. 235. Строев, Е. А., Ю. Н. Ухова. *Фармакол. и токсикол.*, 36, 1973, 1, 89—92. 236. Талаленко, А. Н. *Фармакол. и токсикол.*, 31, 1968, 1, 22—24. 237. Темков, Ив., К. Киров. *Клинична психофармакология*, С., Мед. и физк., 1969, 401. 238. Трандафилов, Т. А. Аптечна технология на лекарствените форми,

С., Изд. Мед. и физк., 1961, 490. 233. Тринус, Ф. П. *Фармакол. и токсикол.*, 19, 1956, 5, 53—58. 240. Трошина, А. Е. *Фармакол. и токсикол.*, 23, 1960, 3, 251—254.

241. Трубицына, Т. К., М. Д. Машковский. *Фармакол. и токсикол.* 33, 1970, 4, 387—392. 242. Турпаев, Т. М. Медиаторная функция ацетилхолина и природа холинорецептора, М., 1962, 243. Турпаев, Т. М. Медиаторная функция ацетилхолина. В кн.: Биохимия и центральная нервная система, М., Изд. АН СССР, 1967, 238. 244. Усиевич, М. А. В кн.: Физиология высшей нервной деятельности, М., Изд. АМН СССР, 1951, 23. 245. Усиевич, М. А. Физиология высшей нервной деятельности, М., Изд. АМН СССР, 1953, 316. 246. Фролькис, В. В. *Фармакол. и токсикол.*, 28, 1956, 5, 612—616. 247. Чердынцев, С. Г. *Пробл. эндокр. и гормонотер.*, 9, 1963, 5, 35—38. 248. Черкес, А. И. В кн.: Соврем. вопр. мед. науки, М., Изд. АМН СССР, 1951, 87—98. 249. Чернух, А. М. В кн.: Проблемы реактивности в патологии, М., Медгиз, 1954, 226—235. 250. Чернух, А. М. В кн.: Проблемы реактивности в патологии, М., Медгиз, 1954, 253—257. 251. Чернух, А. М. и П. Н. Александров. О тератогенном действии химических (лекарственных) веществ. М., Изд. Медицина, 1969, 175. 252. Чернух, А. М., Е. Д. Вышепан, И. Л. Разумова, Н. Н. Алексеева, Н. С. Чиненова. *Бюлл. экспер. биол.*, 70, 1970, 10, 12—15. 253. Шадурский, К. С. Фармакология как основа терапии, Минск, Гос. изд. БССР, 1959, 315. 254. Шевченко, А. И. *Фармакол. и токсикол.*, 31, 1968, 1, 24—26. 255. Ширкова, Г. И. *Журн. высш. нерв. деят.*, 6, 1954, 2, 194—205. 256. Шмелев, К. А. В кн.: Проблемы сов. физ., биох., фармакол., М., Изд. АМН СССР, 11, 1949, 925—929. 257. Щелованова, И. Н. В кн.: Новые данные по фармакологии и клинике производных фенотиазинового ряда, М., Изд. АМН СССР, 1958, 161—165. 258. Яковлев, В. А., В. В. Соколовский. *Докл. АН СССР*, 101, 1955, 2, 321—324. 259. Abert, A. Patterns of metabolic disposition of drugs in man and other species. Drug Responses in Man, London, J. a. A. Churchill, 1967, 55—70. 260. Ackermann, D., H. Mauer. Pflüg. Arch. ges. Physiol., **247**, 1944, 623—631.

261. Adams, P. R., H. C. Cash a. J. P. Quilliam. *Brit. Pharmacol. Soc.*, 9—11 Sept. 1970, 22—23. 262. Adamson, R. H. a. J. R. Fouts. *Cancer Res.* **21**, 1962, 667. 263. Aggeler, P. M., R. A. O'Reilly, L. Leony, P. E. Komitz. *New Engl. J. Med.*. **276**, 1967, 9, 496—501. 264. Ahlquist, R. P. Am. *J. Physiol.*, **153**, 1948, 586—600. 265. Aiken, J. W. a. J. R. Vane., *Proceed. of the Brit. Pharmacol. Soc.*, 9—11 Sept. 1970, 10—11. 266. Alabaster, V. A. a. Y. S. Bakhle. *Proc. Brit. Pharmacol. Soc.*, 9—11 Sept. 1970, 55—57. 267. Albuquerque, E. X., M. D. Sokoll, B. Sonesson, a. S. Thesleff. *Europ. J. Pharmacol.*, **4**, 1968, 1, 40—46. 268. Alexanderson, B., F. Sjöqvist, D. A. *Price Evans*. Brit. Med. J., 1969, 4, 764. 269. Altura, B. M. *Purop. J. Eharmacol.*, **20**, 1972, 3, 261—265. 270. Ansell, B. B. *Presse med.*. **67**, 1959, 1, 3. 271. Anton, A. H. J. *Phormacol. Exp. Therap.*, **129**, 1960, 282—290. 272. Ariëns, E. J. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **99**, 1954, 32. 273. Ariëns, E. J. Advances in Drug Research. Vol. **3**, Ed. by H. J. Harper and A. B. Simmonds, Acad. Press, London, New York, 1966, 235. 274. Ariëns, E. J. *Arzneim. Forsch.*. **16**, 1966, 11 a, 1376—1393. 275. Ariëns, E. J. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak.*. **257**, 1967, 1, 118—141. 276. Ariëns, E. J. Physico-chemical aspetcs of drug action. Oxford, Pergamon Press, 1968, 1—4. 277. Ariëns, E. J., J. M. van Rossum, A. M. Simonis. *Arzneim.-Forsch.*, **6**, 1956, 282. 278. Ariëns, E. J., J. M. van Rossum, A. M. Simonis. *Pharmacol. Rev.*, **9**, 1957, 218—236. 279. Ariëns, E. J., J. M. van Rossum. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **110**, 1957, 2—3, 275—299. 280. Ariëns, E. J., A. M. Simonis. *J. Pharm. Pharmacol.*. **16**, 1964, 3, 137—157.

281. Ariëns, E. J., A. M. Simonis, J. M. van Rossum. Drug-receptor interaction: Interaction of one or more drugs with one receptor system. Competitive antagonism, Molecular Pharmacology, Vol. **I**, Ed. by E. J. Ariëns, Academic Press, New York, London, 1964, 149. 282. Ariëns, E. J., A. M. Simonis, J. M. van Rossum. Drug-receptor interaction: Interaction of one or more drugs with diferent receptor systems. In: Molecular Pharmacology, Vol. **I**.. Ed. by E. J. Ariëns, Academic Press, New York, London, 1964, 283. Ariëns, E. J., A. M. Simonis, J. M. van Rossum. The relation between stimulus and effect. In: Molecular Pharma-

cology, Vol. I. Ed. by E. J. Ariëns, Academic Press, New York, London, 1964. 284. Ariëns, E. J. a. A. M. Simonis. Physico-Chemical Aspects of Drug Action, Oxford, Pergamon Press, 1968, 272—282. 285. Aschoff, J. *Mitt. d. Dtsch. Forschungsgemeinschaft*. 3, 1963, 19. 286. Aschoff, J. *Rev. Suisse. Zool.* 71, 1964, 528—558. 287. Axelrod, J. Fifth Internat. Congr. Fharmacol. Abstr. Invit. Presentat., San Francisco, 1972, 3—5. 288. Axelrod, J., H. M. Shein, R. J. Wurtman. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*. 62, 1969, 544—549. 289. Axelrod, J., E. Gordon, G. Hertting, I. J. Kopinet, L. T. Potter. *Brit. J. Pharmacol.*, 19, 1962, 56. 290. Axelsson, J. a. S. Thesleff. *J. Physiol. (London)*. 147, 1959, 178. 291. Babbini, M., N. Montanaro, R. Casoli. *Deutsche Gesundheitswesen*. 20, 1965, 20, 934—940. 292. Baron, H. *Arzneim.-Forsch.*, 17, 1967, 2, 113—139. 293. Baumel, I., R. Schatz, J. De Feo a. H. Lal. *J. Pharm. Pharmacol.*, 21, 1969, 1, 119—123. 294. Beani, L., C. Bianchi a. A. Crema. *Brit. J. Pharmacol.*, 36. 1969, 1—17. 295. Beaver, D. L. *Amer. J. Pathol.*, 39, 1961, 195—208. 296. Beckett, A. H. (Editor). Absorption, distribution and metabolism, London, Chelsea College, 1970, 97, 297. Belam, O. H. *Postgrad. Med. J..* 42, 1966, 374—377. 298. Belleau, B. *J. Med. Chem.*, 7, 1964, 776—784. 299. Belleau, B. In: Advances in drug research, Vol. 2. (N. J. Harper a. A. B. Simmonds, eds) Academic Press, New York, 1965, 89. 300. Belleau, B. *Pharmacol. Rev.*, 18, 1966, 1 (part 1), 131—242.

301. Belleau, B. a. J. L. Lavoie. *Canad. J. Biochem..* 46, 1968, 11, 1397—1409. 302. Benfey, B. G. a. D. R. Varma. *Brit. J. Pharmacol.*, 26, 1966, 1, 3—8. 303. Bergström, S., L. Krabisch, B. Samuelsson, J. Sjövall. *Acta Chem. Scand.*, 16, 1962, 969. 304. Bertelli, A., C. Bianchi, L. Beani. *Europ. J. Pharmacol.*, 19, 1972, 1, 130—133. 305. Bertler, A., A. Carlson, N. Rosengren. *Naturwissenschaften*. 43, 1956, 21, 521—524. 306. Besse, J. C. a. A. D. Bass. J. *Pharmacol. Exp. Therap.*, 154, 1966 (Nov.), 224—238. 307. Beyhl, F. E., E. Lindner. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, Suppl. vol. 277, 1973, R 5. 308. Bhatia, A., S. H. Zaidi a. G. B. Singh. *Indian J. Exp. Biol.*, 3, 1965, 144—145. 309. Bianchi, C., B. Lumachi, M. Pegrassi. *Arzneim-Forsch.*, 17, 1967, 2, 246—249. 310. Bickel, M. H., M. Flückiger a. M. Baggiolini. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak.*, 256, 1967, 3, 360—366. 311. Bizzi, A., E. Veneroni, S. Garatini, L. Puglisi, R. Paoletti. *Europ. J. Pharmacol..* 2, 1967, 48—52. 312. Black, J. W., W. A. M. Duncan, G. Durant, C. R. Ganellina, M. E. Parsons. *Nature (London)*. 236, 1972, 390—395. 313. Black, J. W., D. A. A. Owena, M. E. Parsons. *Proced. Brit. Pharmacol. Soc.*, 28—30 March, 1973, 26—27. 314. Bollinger, A. a. H. J. Simon. *Dtsch. med. Wschr.*, 92, 1967, 1,, 28—30. 315. Bönicke, R., W. Reif. *Arch. exper. Path. Pharmacol.*, 220, 1953 321. 316. Bovet, D., F. Bovet-Nitti a. A. OlIverro. *Psychopharmacologia*. 10, 1966, 1—5. 317. Bowman, W. C. Neuromuscular blocking agents. In: Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics, New York, Academic Press, Vol. 1, 1964, 325—351. 318. Braun, T., Z. Chaloupka a. J. Neuwirt. *Arch. exper. Path. Pharmacol.*, 233, 1958, 3, 226—232. 319. Brink, F. G. van den *Arzneim.-Forsch.*, 16, 1966, 11 a, 1403—1412. 320. Brink, F. G. van den. Histamine and Antihistamines. Gebr. Janssen, 1969, 261.

321. Brodie, B. B. In: Absorption and Distribution of Drugs. Edinburgh. Ed. J. B. Binns, 1964, 199. 322. Brodie, B. B. *Actualités Pharmacologiques*. 17, 1964, 1—48. 323. Brodie, B. B. a. R. P. Maickel. *Proceed. 1-st Int. Pharmacol. Meet.*, 6, 1962, 299—324. 324. Brodeur, J. a. K. P. Dubois. *Arch. int. Prahmacodyn. Thér..* 149, 1964, 560—570. 325. Brown, G. L., E. Büldring, D. D. Burns. *J. Physiol.*, 117, 1948, 115—128. 326. Brown, A. K. a. W. Z. Zuelzer. *J. Clin. Invest.* 37, 1958, 332. 327. Brownlee, G. a. E. S. Johnson. *Brit. J. Pharmacol.*, 1963, 21, 306—322. 328. Buckley, G. A., C. C. Jordan. *Brit. J. Pharmacol.*, 38, 1970, 2, 394—398. 329. Bueding, E., R. W. Butcher, I. Hawkins, A. R. Timms, E. W. Sutherland. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)*, 115, 1966, 173—178. 330. Bülbring, E. J. *Physiol., (London)* 125, 1954, 302—315. 331. Bülbring, E. a. H. Kuriyama. *J. Physiol. (London)*, 166, 1963, 59—74. 332. Bull, C. et al. *Am. J. Physiol.*, 121, 1964, 381. 333. Burn, J. H., M. J. Rand. *Brit. J. Pharmacol.*, 15, 1960, 1, 47—55. 354. Burns, J. J. Metabolic Factors Controlling Duration of Drug Action. Proceed. First.

Internat. Pharmacol. Meet., New York, Mackmillan Co., vol. 6, 1962, 277. 335. Burns, J. J., A. H. Conney a. R. Koster. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*. **104**, 1963, 881—893. 336. Butcher, R. W. *Pharmacol. Rev.*, **18**, 1966, 1 (part 1), 237—241. 337. Büttner, H. *Therap. Gegenw.*, **99**, 1960, 8, 384—386. 338. Büttner, H., F. Portwich a. K. Engelhardt. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.*, **240**, 1961, 6, 573—583. 339. Caprio, A., A. Farah. *J. Pharmacol. exp. Therap.*, **155**, 1967, 3, 403—414. 340. Carlsson, A. New aspects of storage and release mechanisms of catecholamines, Ed. by H. J. Schümann and G. Kroneberg, Springer-Verl., Berlin—New York, 1970, 223—233.

341. Carson, P. E. *Fed. Proc.*, **19**, 1960, 995. 342. Chagas, C. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*. **81**, 1959, 345—357. 343. Chang, C. C., E. Costa a. B. B. Brodie. *Life Sci.*, 1964, 3, 839. 344. Changeux, *J. Mol. Pharmacol.*, 2, 1966, 369—392. 345. Changeux, J.-P., T. R. Podleski a. L. Wofsy. *Proc. N.A.S.*, **58**, 1967, 2063. 346. Chothia, C. *Nature* (London), **225**, 1970, Jan., 36—38. 347. Christensen, B. et. E. Wase. *Presse Méd.*, **67**, 1959, 2, 68. 348. Christensen, L. K., J. M. Hansen, M. Kristensen. *Lancet*. 7321, 11, 1963, 1298—1301. 349. Chromov-Borisov, N. V., M. Ja. Michelson. *Pharmacol. Rev.*, **18**, 1966, 3, 1051. 350. Chu, J., M. F. Doering a. E. J. Fogel. *Intern. J. Neuropsychiat.*, 1966, 2, 53 (Jan.-Feb.). 351. Clark, A. J. The mode of action of drugs on cells; 1 vol. Arnold ed., London, 1933. 352. Clark, A. J. General Pharmacology, Handbuch der experimentellen Pharmackologie, vol. IV, ed. A. Heffter, Berlin, Springer, 1937. 353. Clinton, B., Nash a. Ronald D. Smith. *Europ. J. Pharmacol.*, **8**, 1969, 310—314. 354. Collier, H. O. J. Adv. in Drug Research, London, a. New York, Academic Press, **3**, 1966, 171—188. 355. Cole, C. L. a. P. L. Adkisson. Science, **144**, 1964, 1148. 356. Collier, H. O. *J. Nature.* **205**, 1965, 181—186. 357. Collier, H. O. *J. Adv. Pharmacol. Chemother.*, vol. **7**, 1969, Academic Press, Nw York a. London, 333—405. 358. Collier, J. G., Ch. Nachev a. B. F. Robinson. *Proceed. Brit. Pharmac. Soc.*, 9—11 Sept., 1970, 44—45. 359. Conney, A. H. *Pharmacol. Rev.*, **19**, 1967, 1967, 3, 317—366. 360. Conney, A. H., R. R. Brown, J. A. Miller a. E. L. Mller. *Cancer Rs.*. **17**, 1957, 628.

361. Conney, H., C. Davison, R. Gastel, J. J. Burns. *J. Pharmeacol. exp. Ther.*. **130**, 1960, 1, 1—9. 360a. Consolo, S., S. Garattini, R. Ghielmetti, L. Valzell . *J. Pharm. Pharmacol.*. **17**, 1965, 666. 361a. Consolo, S., S. Garanttini, L. Valzelli. *J. Pharm. Pharmacol.*, **17**, 1965, 53. 362. Consolo, S., S. Garattini, L. Valzelli. *J. Pharm. Pharmacol.*, **17**, 1965, 594. 363. Cowan, F. F., T. Koppanyi et D. Maengwyn-Davies. *J. Pharmac. Sciences.* **52**, 1963, 878. 364. Cox, B. M. a. O. M. Osman. *Brit. J. Pharmacol.*. **38**, 1970, 157—170. 365. Csáky, T. Z. Introduction to general pharmacology, New York, Appleton-Century-Crofts, 1969, 249. 366. Cummings, J. R., A. N. Walter, J. L. Grace a. L. M. Lipchuck. *J. Pharmac. exp. Ther.*, **161**, 1968, 88—97. 367. Cuthbert, A. W. Proceed. Fourth Internat. Cong. Pharmacol., vol. II, Basel—Stuttgart, Schwabe & Co., 1970, 59—78. 368. Cuthbert, M. F., M. D. Greenberg a. S. W. Morley. *Brit. Med. J.*, 1969, 1, 404 (Feb.). 369. Dahlström, A. *Europ. J. Pharmacol.*, **5**, 1968, 11—113. 370. Dahlström, A. New aspects of storage and release mechanisms of catecholamines. Ed. by H. J. Schümann and G. Kroneberg, Springer-Verl., Berlin — New York, 1970, 20—36. 371. Dairman, W., U. Sidney. *Biochem. Pharmacol.*, **19**, 1970, March, 979—985. 372. Dallner, G., P. Siekevitz u. G. Pallade. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **20**, 1965, 135. 373. Danysz, A., D. Kochierska-Grodzka. Radiofarmakologia, Panstw. Zakt. Wydawu. Lekarskich, Watszawa, 1969, 189. 374. Davis, R. M., J. S. Fischer, L. McGowen. *J. Endocr.*, **41**, 1968, 4, 603—604. 375. Day, M. a. J. R. Vane. *Brit. J. Pharmacol.*, 1963, 20, 150—170. 376. Decourt, PH. *Presse médic.*. **62**, 1954, 40, 855—858. 377. Decourt, PH. *Presse médic.*, **62**, 1954, 45, 963—964. 378. Decourt, P. H. *Presse médic.*, **62**, 1954, 20, 433—444. 379. Dempsey, W. B., M. N. Christensen. *J. Biol. Chem.*, **237**, 1962, 1113—1120. 380. Deneau, G. A., T. Yanagita a. M. H. Seevers. Psychic dependence studies by selfadministration techniques in the rhesus monkey, Addendum to Bulletin, Committee on Drug Addiction and Narcotics, 1965, 42—60.

381. D e t t l i, L. Pharmakokinetik bei repetierter Arzneimittelapplikation, Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie, Herausgeg. von H. Kuemmerle, Ed. R. Garret, K. H. Spitzy, München—Berlin—Wien, Urban & Schwarzenberg, 1971, 59—66. 382. D e t t l i, L. a. P. S p r i n g. Physico-Chemical Aspects of Drug Action, Oxford, Pergamon Press, 1968, 5—32. 383. D e w a i d e, J. H. a. P. T H. H e n d e r s o n. *Compt. Biochem. Physiol.*, **32**, 1970, 489—497. 384. D e y s s o n, G. *Actual. pharmacol.*, 16e serie, 1963, 61—96. 386. D i n g e l l, J. V., F. S u l s e r a, J. R. G i l l e t t e. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **143**, 1964, 1, 14—22. D i P a l m a, J. R. (edited by). Drill's Pharmacology in medicine, IV edition, Mc Graw-Hill Book Co., New York, 1971, 1920. 387. D o e n i c k e, A. *Arzneim.-Forsch.*, **12**, 1962, 11, 1050—1054. 388. D o e n i c k e, A. u. W. S i g m u n d. *Arzneim.-Forsch.*, **14**, 1964, 8, 907—912. 389. D o m e n j o z, R. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **86**, 1960, 263—291. 390. D o m e j o z, R. *Advanc. Pharmacol.*, **4**, 1966, 143—217. 391. D u b e y, M. P., E. M u s c h o l l. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, Suppl. **277**, 1973, R. 12. 392. D u v e r n o y, W. F. C. *New. Engl. J. Med.*, **280**, 1969, 877. 393. E b l e, J. N. a. A. D. R u d z i k. *Lancet*. 1966, 1, 766 (Apr. 2). 394. E c c l e s, R o s a m u n d a. B. L i b e t. *J. Physiol.* (London), **157**, 1961, 484—502. 395. E d d y, N. B., H. H a l b a c h, H. I s b e l l a. M. H. S e e v e r s. *Bull. Org. Mond. Santé*. **32**, 1965, 721—733. 396. E h i n g e r, B., B. F a l c k. *Acta physiol. scand.*, **67**, 1966, 201—207. 397. E h r e n p r e i s, S. *Biochim. Biophys. Acta*. **44**, 1960, 561—577. 398. E h r e n p r e i s, S. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **144**, 1967, 720—736. 399. E h r e n p r e i s, S. e t a l. *Pharmacol. Rev.*, 21, 1969, Jun., 131—181. 400. E h r h a r t, G., H. R u s c h i g. Arzneimittel: Entwicklung, Wirkung, Darstellung, Bd. 2, Verl. Chemie, Weinheim, 1968, S. 1921.

401. E i s e n, M. J. *JAMA*. **189**, 1964, 64—65. 402. E l i o n, G. B., S. C a l l a h a n, R. W. R u n d l e s a. G. H. H i t c h i n g s. *Cancer Res.*, **23**, 1963, 1207—1217. 403. E l i s, J. e t a l. *Brit. Med. J.*, 1967 (Apr.) 2, 75. 404. E u l e r, U. S, v o n. *J. Physiol.*, **788**, 1936, 213, 405. E u l e r, U. S. v o n. *Acta physiol. scand.*. **76**, 1969, 255—256. 406. E u l e r, U. S. v o n. New aspects of storage and release mechanisms of catecholamines, Ed. by H. J. Schümann and G. Kroneberg, Springer. Verl., Berlin—New York, 1970, 144—158. 407. E u l e r, U. S. v o n, R. E l i a s s o n. Prostaglandins, Academic Press, New York and London, 1967. 408. E u l e r, U. S. v o n, F. L i s h a j k o. *Acsa physiol. scand.*, **73**, 1968, 78—92. 409. F a r n e r, D. a. F. V e r z a r. *Experientia* (*Basel*). **17**, 1961, 421. 410. F a r b e r, T. M., A. H e i d e r, E. L. P e t e r s, D. L. R i t t e r, M. D i s r a e l y a. E. J. Y a n L o o n. *Toxicol. appl. Pharmacol.*, **17**, 1970, 1, 286—287. 411. F a s t i e r, P. N., M. M c D o w a l l, H. W a a l. *Brit. J. Pharmacol.*, **14**, 1959, 4, 527—535. 412. F e a t h e r s t o n e, R. M. a. C. A. M u e h l b a c h e r. *Pharmacol. Rev.*, **15**, 1963, 97. 413. F e r r e i r a, S. H., J. R. V a n e. *Brit. J. Pharmac.* Chemother., **29**, 1967, 3, 367—377. 414. F i c h t e r, K., K. H e c h t, M. P e s c h e l u. T r e p t o w. *Deutsche Gesundheitswesen*, **20**, 1965, 19, 878—886. 415. F i s c h e r, H. D. u. W. O e l s s n e r. *Klin. Wschr.*, **39**, 1961, 23, 1265—1266. 416. F i s c h e r, H. D. u. W. O e l s s n e r. *Med. exper.*, **3**, 1960, 213—218. 417. F l e c k e n s t e i n, A. *Arch. exper. Path. u. Pharmak.*, **228**, 1956, 46—67. 418. F l e i s c h, J., S. E h r e n p r e i s. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **162**, 1968, 1, 21—29. 419. F l e i s c h, J. H., H. M. M a l i n g, B. B. B r o d i e. *Circ. Res.*, **26**, 1970, 2, 151—162. 420. F l e m i n g, W. W. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **162**, 1968, 2, 277—285.

421. F o r n e y, R. B., H. R. H u l p i e n a. F. W. H u g h e s. *Experientia*. **18**, 1962, 10, 468—470. 422. F o r s m a n n, W. *Universitas*, **21**, 1966, 1285—1299. 423. F o r t h, W., H. S e e b a l s, W. S p e c h t. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, Suppl. vol. 277, 1973, R 17. 424. F r a h m, M., K. L ö b k e n s u. K. S o e h r i n g. *Arzneim.-Forsch.*, 12, 1962, 11, 1055—1056. 425. F r a t z, R., K. G r e e f u. J. W a g n e r. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak.*, **256**, 1967, 2, 196—206. 426. F r e d e r i c, J. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **58**, 1954, 1246—1263. 427. F r o m m e l, E D. *Arnzneim.-Forsch.*, **15**, 1965, 1, 80—81. 428. F r o m m e l, E D, J. S e y d o u x, I. V. L e d e b u r, M. C h m o u l i o v s k y a. C. R. P r a s a d. *Medicina et pharmacologia Experimentalis*. **14**, 1966, Suppl. 1—56. 429. F u h r m a n n, G. J. a. F. A. F u h r m a n. *Ann. Rev. Pharmacol.*, **1**, 1961, 65. 430. F u l p i u s, B. W., R. P. K l e t t, D. C o o p e r a a., E. R e i c h. Fifth Internat. Congr. Pharmacol. Abstr. invit. present., San Francisco, 1972, 107—108. 431. G a d d u m, J. H. a. K.

A. H a m e e d. *Brit. J. Pharmacol.*, 1957, 9, 240—248. 432. G a d d u m, J. H. a. Z. P. P i c a r e l l i. *Brit. J. Pharmacol.*, 1957, 12, 323—328. 433. G a n g u l y, D. K., B. B. B h a t t a c h a r y a. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 185, 1970, 2, 406—412. 434. G a r a t t i n i, S., M. G. D o n e l l i, L. M o r a s c a, C. R a i n i s i o, R. R o s s o. *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae.* 17, 1968, 1, 60—66. 435. G a r r e t t, E d. R. Pharmakokinetik, Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie, Herausgeg. von H. Kuemmerle, Ed. R. Garrett, K. H. Spitzy, München—Berlin—Wien, Urban & Schwarzenberg, 1971, 27—58. 436. G e o r g e, C. F. a. C o l i n, T. D o l l e r y. Fifth Internat. Congr. Pharmacol., Abstr. invit. present., San Francisco, 1972, 58—59. 437. G e r a l d, M. C., D. R. F e l l e r. *Arch. int. Pharmacodynam.*, **187**, 1970, 1, 120—124. 438. G h o s h, M. N., S. P a r v a t h y. *Proceed. Brit. Pharmacol. Soc.*, 1973, p. 5. 439. G i g o n, P. L., T h. E. G r a m, J. R. G i l l e t t e. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **31**, 1968, 558. 440. G i g o n, P. L., T h. E. G r a m, J. R. G i l l e t t e. *Mol. Pharmacol.*, **5**, 1969, 109.

441. G i l m o r e, N. J. a. J. R. V a n e. *Brit. J. Pharmacol.*, **38**, 1970, 633—652. 442. G i l l e t t e, J. R. *Progr. drug res.*, **6**, 1963, 11—74. 443. G i l l e t t e, J. R. *Adv. Pharmacol.*, **4**, 1966, 219—261. 444. G i l l e t t e, J. R. Individually different responses to drugs according to age, sex and functional or pahtological state, Drug Responses in Man, London, J. & A. Churchill Ltd., 1967, 257. 445. G o d f r a i n d, T. Pharmacology of Hormonal Polypeptides and Proteins, New York, Plenum Press, 1968, 497—506. 446. G o d f r a i n d, T. *Arch. int. Pharmacodyn. Thér.*, **176**, 1968, 464—467. 447. G o d f r a i n d, T. P r o c e e d. *Brit. Pharmacol. Soc.*, 9—11 Spt. 1970, 7—8. 448. G o e c k e, C., T h. G ü n t h e r, H. J. D u l c e u. H. J. M e r k e r. *Arch. Pharmacol. exper. Path.*, **256**, 1967, 79. 449. G o l d b e r g, N. D. Fifth Intern. Congr. Pharmacol., Abstr. invit. present., San Francisco, 1972, 229—230. 450. G o l d s m i t h, T. H. J. *Physiol.*. Lond., 165, 1963, 368—386. 451. G o l d s c h m i d t, S. u. R. W e h r. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **308**, 1957, 9—19. 452. G o l d s t e i n, A., L. A r o n o w, S. M. K a l m a n. Principles of drug action, New York, Harper & Row Publishers, 1969, 884. 453. G o o d e, P. G. *Proceed. Brit. Pharmacol. Soc.*, 9—11 Sept., 1970, 68. 454. G o o d m a n, L. S., A. G i l m a n. The pharmacological basis of therapeutics, III Ed., New York, The Macmillan Co., 1967, 1785. 455. G r a h a m, J. D. P., L. D. L e v e r, T. L. B. S p r i n g g s. *Brit. J. Pharmacol.* **33**, 1968, 15—20. 456. G r e c o, F. de, G. M. C. M a s s o n, A. C. C o r c o r a s. *Am. J. Physiol.*, **187**, 1956, 509—511. 457. G r e e f f, K. *Ärztl. Prax.*, **18**, 1966, 21, 809—833. 458. G r e i m, H., H. R e m m e r. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak.*, **266**, 1970, 4/5, 338—339. 459. G r o l l m a n, A. a. E. Fr. G r o l l m a n. Pharmacology and therapeutics, 7th Ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1970, 1038. 460. G u t m a n, A l. *B. Adv. Pharmacol.*, New York a. London, Academic Press, vol. **4**, 1966, 91—142.

461. G y e r m e k, L. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **137**, 1962, 137—144. 462. G y e r m e k, L. Handbuch der exp. Pharmakol. Ed. O. Eichier, A. Farah, Berlin, Springer—Verlag, **19**, 1966, 471—528. 463. G y e r m e k, L., E. B i n d l e r. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **135**, 1962, 344—351. 464. H a b e r m a n n, B. *Arch. exp. Path. Pharmakol.*, **222**, 1954, 173—175. 465. H a b e r m a n n, E., J. J e n t s c h. *Arch. exp. Path. Pharmakol.*, **253**, 1966, 40—41. 466. H a c k l, H. O f f e n t l. *Ges. Dienst.*, 1965, 1, 10—14. 465. H a l b a c h, H. *Actual. Pharmacolog.*, 21, 1968, 468. H a l b a c h, H. a. N. B. E d d y. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, **28**, 1963, 139—173. 469. H a n n a, C. et W. H. M a c M i l l a n. *Arch. intern. Pharmacodyn. Thér.*, **119**, 1959, 168—176. 470. H a r t s h o r n, E d. A. *Drug Intellig. and Clin. Pharmacy.* **4**, 1970, 7, 173—174. 471. H a r s h o r n, E d. A. *Drug Intellig. and Clin. Pharmacy.* **4**, 1970, 7, 174—180. 472. H a s s o n, A. a. C. C h a g a s. Bioelectrogenesis, ed. by C. Chagés and A. P. de Carvalho, Elsevier Publ. Co., Amsterdam, 1961, 362—378. 473. H a u s c h i l d, F r. Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie. 2 Aufl. Leipzig, VEB G. Thieme, 1960, S. 1162. 474. H e c h t, K. *Acta biol. med. German.*, **4**, 1960, 2, 151—158. 475. H e c h t, K., E. S c h e e r, K. T r e p t o w u. S. C h o i n o w s k i. *Acta biol. med. German.*, **4**, 1960, 2, 131—150. 476. H e i n, J. u. W. S t e c h e r. Zur INH-Therapie. — Z. Tuberkulose, **101**, 1952, 1—2, 83—98. 477. H e r x h e i m e r, H. *J. Physiol. (London)*. **128**, 1955, 435—441. 478. H i l l a r p, N. A. *Acta physiol. scand.*. **46**, Suppl. 157, 1959, 1—68. 479. H o d g e, R. L., R. D. L o w e, J. R. V a n e. *Nature (London)*, **211**, 1966, 5048, 491—493. 480. H o d g e, R. L. et al. *Ibidem.* **215**, 1967, 5097, 138—141.

481. Hodge, R. L. a. S. M. Robinson. *Proseed. Brit. Pharmacol. Soc.*, 9—11 Sept. 1970, 44. 482. Holck, H. G. O., A. K. Munir, L. M. Mills, E. L. Smith. *J. Pharmacol.*, **60**, 1937, 325. 483. Hollister, L. a. A. M. Hartman. *Comprehensive Psychiatry*. **3**, 1962, 4, 235—241. 484. Hollwich, F. u. S. Tilgner. *Dtsch. med. Wschr.*, **87**, 1962, 52, 2674—2676. 485. Howe, R. a. R. G. Shanks. *Nature* (*London*). **210**, 1966, 5043, 1336—1338. 486. Hrdina, P. a. S. Garattini. *J. Pharm. Pharmacol.*, **18**, (Apr.), 1966, 259. 487. Innes, I. R., J. D. Kohli. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **185**, 1970, 2, 287—297. 488. Isaac, L. a. A. Goth. *Life Sci.*, **4**, 1965 (Oct.), 1899. 489. Isaac, L. a. A. Goth. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **156**, 1967 (June), 463—468. 490. Jacob, J. La sérotonine et ses antagonistes. — Produits et problèmes pharmaceutiques, **23**, 1968, 11, 574—584. 491. Jacob, J. Symposium on „Importance of Fundamental Principles in Drug Evaluation", Miami, 8—10 May 1968, 53—68. 492. Jacob, J. Etude expérimentale de la pharmaco-dépendance, Réunion d'information sur les produits toxiques donnant lieu aux abus, I vol., 1970, 39—56. 493. Jacob, J. a. G. Fillion. 3 rd Int. Pharmacol. Congr., Sao Paulo, 1966, Abst. 332. 494. Jacob, J., G. Fillion. *J. Physiol.* (*Paris*). **59**, 1967, 434. 495. Jacob, F. a. J. Monod. *J. Mol. Biol.*, **3**, 1961, 318—325. 496. Jane, F. et al. *Eur. J. Pharmacol.*, **22**, 1973, 1, 99—101. 497. Jay, G. E. *Proceed. Soc. Exp. Biol. Med.*, **90**, 1955, 378. 498. Jelyazkov, D. K., M. Levitt and S. Udenfried. *Molecul. Pharmacol.*, **4**, 1968, 5, 445—451. 499. John, J. De Feo, J. Baumel a. H. Lal. *The Pharmacologist.* **11**, 1969, 221. 500. Jordan, L. M., N. Lake, J. W. Phillis. *Eur. J. Pharmacol.*, **20**, 1972, 381—384.

501. Jori, A. *J. Pharm. Pharmacol.*; **18**, 1966, 824—925. 502. Jori, A. a. S. Garattini. *J. Pharm. Pharmacol.*, **17**, 1965 (Aug.), 480—488. 503. Jori, A., M. C. Carrata a. S. Garattini. *J. Pharm. Pharmacol.*, **18**, 1966 (Sept.), 619. 504. Jörgensen, *G. Med. Welt.* 1964, 1, 16—24. 505. Jörgensen, G. Pharmakogenetik, Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie, Herausgeg. von H. Kuemmerle, Ed. R. Garrett, K. H. Spitzy, München—Berlin—Wien, Urban Schwarzenberg, 1971, 93—114. 506. Jori, A., A. Bianchetti, P. E. Prestini. *Europ. J. Pharmacol.*, **7**, 1969, 196. 506a. Kalow, Z. Pharmacogenetics, heredity and the response to drugs, Saunders Comp. Philadelphia, London, 1962, 231. 507. Karlin, A. *J. Theoret. Biol.*, **16**, 1967, 306—309. 508. Karlin, A. Fifth Intern. Congr. Pharmacol., Abstr. invit. present., San Francisco, 1972, 111—112. 509. Karlin, A. a. E. Bartels. *Biochim.* Ь*Biophys. Acta.*, **126**, 1966, 525—532. 510. Karlsner, S. et al. *Canad. J. Phys. Pharmacol.*, **49**, 1971, 666—671. 511. Karlson, P. Mechanisms of hormone action, G. Thieme Verl., Stuttgart, 1965. 512. Katz, R. L. a. R. A. Epstein. *Anestesiology.* **29**, 1968, (July-Aug.), 763. 513. Keijiro, Takagi a. Issei Takayanadi. *Jap. J. Pharmacol.*, **20**, 1970, 1, 92—101. 514. Khairallah, P. A., I. H. Page, F. H. Bumpus a. R. K. Türker. *Circul. Res.*, **19**, 1966, 247—254. 515. Klein, D. C., J. L. Weller, R. Y. Moore. *Proceed. Nat. Acad. Sci.* (*USA*). **68**, 1971, 3107—3110. 516. Kleinberg, J. R., F. Miller. *JAMA*, **194**, 1965, 6, 601—604. 517. Knoll, J. a. E. S. Vizi. *Proceed. Brit. Pharmac. Soc.*, 9—11 Sept., 1970, 24—25. 518. Knuppen, R., W. Lubrich, O. Haupt. Z. Physiol. Chem., **350**, 1969, 1067. 519. Kolassa, N., M. Trëm, K. P. Pfleger. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak.*, **266**, 1970, 4/5, 373—374. 520. Kolmodin, B., D. L. Azarnoff a. F. Sjöquist. *Clin. Pharmac. Ther.*, **10**, 1969, 638—642.

521. Kopin, I. J. *Pharmacol. Rev.*, **8**, 1966, 1, Part I, 513—524. 522. Kopman, E. u. F. W. Hughes. *Arch. Gen. Psychiat.*, **1**, 1959, 1, 7—11. 523. Koppanyi, T., W. S. Murphy, P. L. Gray. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **52**, 1934, 78—86. 524. Krawczynski, J. *J. Neurochem.*, **7**, 1961, 1, 1—4. 525. Kreye V. A. W. a. H. Schmidt-Gayk. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, Suppl. vol. **277**, 1973, p. 39. 526. Kuhlmann, K., M. Oduah u. H. Coper. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak.*, **265**, 1970, 310—320. 527. Kukovetz, W. R. a. G. Pöch. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak.*, 267, 1970, 2, 189—194. 528. Kukovetz, W. R. a. G. Pöch. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak.*, **266**, 1970, 236. 529. Kunin, C. M. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 7, 1966, 180—188. 530. Kuntzman, R. *Ann. Rev. Pharmacol.*, Ed. by H. W. Elliott, Palo Alto, California, 1969, 21—36. 531. Kuntzman, R., W. Jacobson, K. Schneidman and A. H. Conney. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **146**, 1964, 280—285. 532. Ku-

schinsky, G. u. K. H. Rahn. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.*, 252, 1965, 1, 50—62. 533. Lal Harbans, Surendra K. Puri a. George C. Fuller. *Psychopharmacol.*, (*Berl.*). 16, 1970, 395—398. 534. Lamar, J. K., F. J. Calhouna, A. G. Darr. *Toxicol. appl. Pharmacol.*, 17, 1970, 1, 272. 535. Laschet, U., W. Hohlweg, *D. Bilz. Acta biol. med. German.*, 6, 1961, 2, 141—148. 536. Luppi, E. *Schweiz. med. Wschr.*, 84, 1954, 46, 1281—1283. 537. Laurence, D. R. *Fortschr. Pharm.*, 2, 1963, 54. 538. Laurence, D. R. *Clinical Pharmacology*. IV Ed., Churchill Livingstone, Edinburgh a. London, 1973, p. 714. 539. Lederer, E. et al. *Arch. Int. Pharmacodyn., Ther.*, 185, 1970,1,105—120. 540. Leiss, Fr., K. H. Peter. *Arzneim.-Forsch.*, 4, 1954, 571—575, 614—622, 664—668.

541. Lemmel, B. M., K. Motycka, J. Soucek u. K. Nouza. *Arzneim.-Forsch.*, 17, 1967, 2, 141—145. 542. Levi, A., J. S. Sherlock. *Gastroenterology*. 54, 1968, 1, 159—176. 543. Levy, G. Physico-Chemical Aspects of Drug Action, London, Pergamon Press, 1968, 33—62. 544. Lewis, J. E., J. W. Miller. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 154, 1966, 1, 46—55. 545. Lindberg, O. *Naturwissenschaften*, 52, 1965, 379. 546. Lindmar, R., K. Loffelholz, E. Muscholl. *Brit. J. Pharmacol.*, 32, 1968, 280—294. 547. Linke, A. *Med. Welt.* 18, 1960, 968—973. 548. Linnoila, M. a. M. J. Mattila. Fifth Intern. Congr. Pharmacol., Abstr. invit. present., San Francisco, 1972, 83—84. 549. Löewe, S. *Arzneim.-Forsch.*, 9, 1959, 8, 449—456. 550. Löffelholz, K., R. Lindmar, E. Muscholl. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak.*, 257, 1967, 308—315. 551. Löffelholz, K., E. Muscholl. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak.*; 265, 1969, 1—15. 552. Löffelzholz, K. a. E. Muscholl. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak.*, 267, 1970, 2, 181—184. 553. Logan, M. E., M. de Cotten. *J. Pharmacol. exp. Tther.*, 155, 1967, 2, 242—249. 554. Löhr, G. W., H. D. Waller. *Med. Kl.*, 57, 1962, 1521. 555. Löhr, G. W. u. H. D. Waller. Pharmakogenetik und Präventiv Medizin, G. Thieme Verl., Stuttgart, 1966, S. 61. 556. Lorenz, D., H. D. Dell. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*; Suppl. vol. 277, 1973, R 43. 557. Lövtrup, S. *J. Neurochem.*, 8, 1961, 243—245. 558. Lövtrup, S. *J. Neurochem.*, 11, 1964, 5, 377—386. 559. Lucchesi, B. R. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 148, 1965, 1, 94—99. 560. Lüllmann, H., A. Ziegler. *Eur. J. Pharmacol.*, 5, 1968, 71—78.

561. Lüllmann, H., A. Ziegler. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, 263, 1969, 314—323. 562. Lundberg, A. *Acta physiol. scand.*, 26, 1952, 252—263. 563. Luzzi, Lous A. *J. Pharmaceut. Sci.*, 59, 1970, 10, 1367—1376. 564. MacDonald, M. G., D. S. Robinson. *JAMA*, 204, 1968, 2, 97—100. 565. Maggiolo, C. a. F. Huidobro. *Acta physiol. Latino Am.*, 11, 1961, 70—78. 566. Mann, M., G. B. West. *Brit. J. Pharmac. Chemother.* 5, 1950, 1, 173—177. 567. Mann, A. M. a. J. L. Hutchison. *Can. Med. Assoc. J.*, 97, 1967, (Nov. 25), 1350. 568. McIsaac, R. J. *Int. J. Neuropharmac.*, 5, 1966, 15—26. 569. McIver, A. K. *Pharm. J.*, 199, 1967 (Nov. 25), 548. 570. McManis, A. G. *Med. J. Australia.* 2, 1964, 76. 571. McArthur, J. N., P. D. Dawkins. *J. Pharm. Pharmacol.*, 21, 1969, 744—750. 572. McQueen, E. G. *Brit. J. Pharmacol.*, 36, 1969, 29—34. 573. Marazzi, A. S. Symp. submicrscopic organizations and functions of nervous cells, Academic Press, 1958. 574. Mautner, H. G. *Pharmacol. Rev.*, 19, 1967, 2, 107—144. 575. Meyer, H. F. u. W. R. Kukovetz. *Arch. exper. Path. Pharmakol.*, 242, 1962, 409. 576. Meyer, P., A. Papadimitriou a. M. Worcel. *Proc. Brit. Pharmacol. Soc.*, 9—11 Sept., 1970, 8—9. 577. Meyer, P., A. Papadimitriou a. M. Worcel. *Proc. Brit. Pharmacol. Soc.*, 9—11 Sept., 1970, 6—7. 578. Moore, P. F., L. C. Iorio, J. M. McManus. *J. Pharm. Pharmacol.*, 20, 1968, 368—372. 579. Moraczewski, A. S. *Biochem. Pharmacol.*, 8, 1961, 1, 5. 580. Morello, A., A. Vazdanis, F. G. Spencer. *Biochem. Pharmacol.*, 17, 1968, 9, 1795—1802.

581. Morrelli H. F. a. K. L. Melmon. *Calif. Med.*, 109, 1968 (Nov.), 380. 582. Mörsdorf, K., S. Marten, I. Puchert. *Arzneim.-Forsch.*, 18, 1968, 12, 1516—1520. 583. Motulsky, A. G. *Lancet.*, I/1961, 1168. 584. Mráz, M. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pharmak.*, 245, 1963, 1, 94—95. 585. Mueller, R. A., F. E. Shideman. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*; 163, 1968, 1, 91—97. 586. Munoz—Ramirez, H., C. O. HaaviF. ~yan. *Eur. J. Pharmacol.*,

22, 1973, 1, 43—46. 587. M u s c h o l l, E. *Pharmacol. Rev.*, **18**, 1966, 1, part I, 551—560. 588. M u s c h o l l, E. Fifth. Internat. Congr. Pharmacol., Abstr. Invit. present., San Francisco, 1972, p. 14—15. 589. M u t s c h l e r, E. u.. K. H u l t z s c h. *Arzneim.-Forsch.*, **23**, 1973, 5, 732—737. 590. N a c h e v, Ch., J. C o l l i e r a. B. R o b i n s o n. *Cardiovasc. Res.*, 1970, 135—139. 591. N a k a s h i m a, M., K. M a e d s a. A. S e k i y a. *Jap. J. Pharmacol.*, **19**, 1969, 4, 502—509. 592. N a s t e v, G., S. P o p o v, V. P e t k o v. *Proceed. Postgard. Med. Inst.*, XIIIe, 1966, 1, 15—20. 593. N a t i o n s U n i e s. Commission des stupéfiants. Rapport sur la vingtième session, Nations Unies, New York, 1966, 58. 594. N a t i o n s U n i e s. Evaluations pour 1967 des besoins de monde en stupéfiants et de la production mondiale d'opium, Nations Unies, New York, 1966, 69. 595. N e l p, W. B. et P. M. B l o o m. *J. Clim. Invest.*, **44**, 1965, 1080. 596. N i e s c h u l z, O. *Arzneim.-Forsch.*, **17**, 1967, 2, 190—193. 597. O b e r d o r f, A. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak.*, **266**, 1970, 4/5, 413—414. 598. O f f e r m e i e r, J. Serotonin and its derivatives, Nijmegen, Thoben, 1965, 136. 599. O. M. S. R a p p o r t C o m i t é O. M. S. de la Pharmacodépendance, Org. Mond. Santé, Série des rapports techniques, 1969, No. 407, 30. 600. O p p e r m a n, J. A., C. F. R y a n, C. O. H a a v i k. *Eur. J. Pharmacol.*, **18**, 1972, 2, 266—270.

601. O t o t, B. S. *Z. ges. inn. Med.*, **9**, 1954, 21, 1089—1094. 602. O v c h a r o v, R., V. K u s h e v, V. P e t k o v. *Proceed. Postgrad. Med. Inst.*, **11**, 1964, 1, 126—131. 603. O v c h a r o v, R., V. P e t k o v, a. S. P o p o v. *Proceed. Postgrad. Med. Inst.*, 11, 1964, 1, 117—123. 604. P a g e, I. *Physiol. Rev.*, 38, 1958, 227—335. 605. P a l m e r, M. A., J. P r i s c i l l a, J. P i p e r, J. R. V a n e. *Proc. Brit. Pharmacol. Soc.*, 9—11 Sept., 1970, 54—55. 606. P a r k e, D. V. *Adv. Pharmacol.* 1968, 75—607. P a t e r n i, L., P. M a g g i n i, G. G a r a s s i n i et V. S a r n a r i. *Haematologica*. **46**, 1961, 101—118. 608. P a t i l, P. N., K. F u d g e, D. J a c o b o w i t z. *Eur. J. Pharmacol.*, **19**, 1972, 1, 79—87. 609. P a t o n, W. D. M. *Proc. Roy. Soc.* (*Biol.*), 154, 1961, 21—69. 610. P a t o n, W. D. M. Sympos. „Curare and curare-like agents, Churchill, London, 1964. 611. P a t o n, W. D. M. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **139**, 1967, 3, 632—644. 612. P a t o n, W. D. M. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **144**, 1967, 2, 869—881. 613. P a t o n, W. D. M. a. J. W. T h o m p s o n. XIX Int. Congress of Physiol. Montreal, Abstracts of Communications, 1958, 664—665. 614. P a t o n, Montreal, Abstracts of Communications, 1958, 664—665. 614. P a t o n, W. D. M., H. P. R a n g. A kinetic approach to the mechanism of drug action. Advances in drug research, Ed. by H. J. Harper and A. B. Simmonds, Acad. Press, London, New York, **3**, 1966. 615. P a t o n, W. D. M. a. J. P. P a y n e. Pharmacologic principles and practice, London, Churchill Ltd., 1968, 417. 616. P a t o n, W. D. M. a. E. S. V i z i. *Brit. J. Pharmacol.*, **35**, 1969, 10—28. 617. P a u l i n g, L. *Curr. Res.*, **43**, 1964, 1. 618. P e t k o v, V. XXth Internat. Physiol. Congr., Abstracts of Communications, Brussels, 1956, 721—722. 619. P e t k o v, W. *Dtsch. Apoth. Ztg.*, **98**, 1958, 50, 1280—1282. 620. P e t k o v, W. *Arzneim.-Forsch.*, **9**, 1959, 5, 305—311.

621. P e t k o v, W. *Arch. experim. Path. Pharmacol.*, **236**, 1959, 1, 298—299. 622. P e t k o v, V. *Med. Hyg.*, **17**, 1959, 499, 719—722. 623. P e t k o v, V. XXI Congri. Internat. Cienc. Fisiolog., Resumen de las comunicationes, 1959, Buenos Aires, 211—212. 624. P e t k o v, V. *Arzneim.-Forsch.*, **11**, 1961, 3, 288—296; **11**, 1961, 4, 418—423. 625. P e t k o v, V. *Neuropsychopharmacology*. Vol. 2, Amsterdam, Elsevier-Publishing Co., 1961, 110—113. 626. P e t k o v, V. *Biochem. Pharmacol.*, **8**, 1961, 1, 159—160. 627. P e t k o v, V. *Proc. Postgr. Med. Inst.*, XII, 1965, 1—8. 628. P e t k o v, V. *Arch. de l'Union Med. Balkanique*, **3**, 1965, 5, 599—605. 629. P e t k o v, V. III Intern. Pharmacol. Congr., Abstracts, Sao Paulo—Brazil, 1966, 60—61. 630. P e t k o v, V. *Dtsch. Apoth.* Ztg., **106**, 1966, 51, 1861—1867. 631. P e t k o v, V. *Proc. Postgr.* Med. Inst., **13**, 1966, 1, 45—56. 632. P e t k o v, V. *Progr. Brain Res.*, *Amsterdam*. Elsevier Publ., Co., Vol. 22, 1967, 448—457. 633. P e t k o v, V. Minerva Medica, **58**, 1967, 14, 516—525. 634. P e t k o v, V. *Pharmazeut.* Zeitung, **113**, 1968, 35, 1281—1287. 635. P e t k o v, V. *Compt. rend. Acad. Bulg. Sci.*, **21**, 1968, 171—174. 636. P e t k o v, V. IV Conferentia Hungarica pro Therapia et Investigatione in Pharmacologia, Budapest, 1968, 75—79. 637. P e t k o v, V. *Bull. Inst. Physiol.*. **13**, 1970, 23—46. 638. P e t k o v, V. *Proceed. Internat. U. Physiolog.* Sc., vol. **9**, XXV Internat. Congr., Abstr., Munich, 1971, p. 450. 639. P e t k o v, V. Fifth Internat. Congr. Pharmacol., Abstr. volunt. papers, San Francisco, 1972, p. 181. 640. P e t k o v, V. u. I. T z o n e v. *Acta Biol. Med. German.*, Suppl. 11, 1962, 257—262.

641. P e t k o v, V., D. S t a n e v a. Pharmacology of Oriental Plants, Editors K. K. Chen a. B. Mukerji, Pergamon Press, 1965, 39—47. 642. P e t k o v, V. u. I. T z o n e v, *Ärztl. Forsch.*, **20**, 1966, 1, 40—46. 643. P e t k o v, V., V. K o u s h e v. *Bull. Inst. Physiol.*, **10**, 1966, 139—147. 644. P e t k o v, V., G. S h o u m k o v, V. K o u s h e v. *Proc. Postgrad. Med. Inst.*, **14**, 1967, 37—44. 645. P e t k o v, V. a. P. R. S t a t k o v. *Jugoslav. Physiol. Pharmacol.* Acta, **4**, 1968, Suppl. 1, 205—209. 646. P f e i f f e r, C. *Experientia.* **17**, 1961, 431—432. 647. P f e i f f e r, C. C., E. H. J e n n e y, Z. G a l l a g h e r, a. al. *Science.* **126**, 1957, 610—611. 648. P h i l l i p s Mc J. J. *J. Pharmac. exp. Ther.*, **166**, 1969, 249—254. 649. P h i l l i p s, Mc. J. J. a. M. S. D a r. *J. Pharmac. exp. Ther.*, **156**, 1967, 507—513. 650. P i p e r, Pr. J. a. J. R. V a n e. *Nature* (*London*). **223**, 1969, 29—35. 651. P ö c h, G., N. S c h o l z, W. R. K u k o v e t z. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, Suppl. vol. **277**, 1973, p. 56. 652. P o p o v, S., I. T z o n e v, a. V. P e t k o v. *Proc. Postgrad. Med. Inst.*, XII, 1965, 1, 25—32. 653. P o r t e, A. et A. B a t z e n s c h l a g e r. *C. R. Soc. Biol.*, 1961, 155, 125—127. 654. P o t t e r, L. T. Fifth Intern. Congr. Pharmacol., Abstr. invit. present., San Francisco, 1972, 109—110. 655. P o y a r t, C. e t a l. *Surg. Forum.* **17**, 1966, 41—42. 656. P r o m e, F. J. *Drugs.* **1**, 1971, 4, 269—273. 657. Q u e v a u v i l l e r, A. *Actual. Pharmacolog.*, **20**, 1967, 133—167. 658. Q u e v a u v i l l e r, A. et M. J. L a r o c h e. *Ann. Pharm. Fr.*, **14**, 1956, 708—710. 659. Q u e v a u v i l l e r, A. et P. B i n e t. *Produits Pharm.*, **15**, 1960, 1, 3—9. 660. Q u e v a u v i l l e r, A. et P. B o u r r i n e t. *Thérapie.* **17**, 1962, 1219—1223.

661. Q u e v a u v i l l e r, A. et P. B o u r r i n e t. *Anesth. Analg. Réanim.*, **21**, 1964, 3, 431—439. 662. Q u i l i a m, J. P. B r i t. *J. Pharmac. Chemother.*, **10**, 1955, 133—140. 663. Q u i n u, G. P., J. A x e l r o d a. B. B. B r o d i e. *Biochem. Pharmacol.*. **1**, 1958, 152. 664. R a i n o v a, L. *Proc. Postgr. Med. Inst.*. XIII, 1966, 1, 67—70. 665. R a i n o v a, L. *Proc. Postgr. Med. Inst.*. XIV, 1967, 1, 51—55. 666. R a u e n, H. M. u. K. N o r p o t h. *Arzneim.-Forsch.*. **16**, 1966, 8, 1001—1007. 667. R a n g, H. P. a. J. M. R i t t e r. *Mol. Pharmacol.*, **6**, 1970, 357—382. 668. R a n g, H. P. a. J. M. R i t t e r. *Mol. Pharmacol.*. **6**, 1970, 383—390. 669. R e f s h a u g e, W. D. *Med. J. Australia.* **2**, 1965, 93. 670. R e g o l i, D., J. R. V a n e. *Brit. J. Pharmac. Chemother.*. **23**, 1964, 2, 351—359. 671. R e g o l i, D., J. R. V a n e. *J. Physiol.* (*London*). **183**, 1966, 513—531. 672. R e i n h a r d, J. F. a. E. S p e c t o r. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*. **17**, 1970, 1, 12—22. 673. R e m m e r, H. *Ann. Rev. Pharmac.*. **5**, 1965, 405—425. 674. R e m m e r, H., M. S i e g e r t u. H. W. L i e b e n s c h ü t z. *Klin. Wschr.*, **39**, 1961, 490. 675. R e m m e r, H., M. S i e g e r t u. H. J. M e r k e r. *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, **249**, 1964, 71. 676. R i c h e t, G., J. F a b r e, J. de F r e u d e n r e i c h et R. P o d e v i n. La tolérance médicamenteuse au cours de l'insuffisance rénale, Paris, Masson et Cie, édit., 1966, 38. 677. R o b i n s o n, S. M. *The Pharmacologist.* **11**, 1969, 2, 221. 678. R o l i n s o n, G. N. a. R. S u t h e r l a n d. *Brit. J. Pharmacol. Chemother.*, **25**, 1965, 638—650. 679. R o b i s o n, G. A., R. W. B u t c h e r a. E. W. S u t h e r l a n d. *Cyclic AMP. Academic Press.* New York a. London, 1971. R o c h a e S i l v a, *M. J. Pharm. Pharmacol.*. **21**, 1969, Nov., 778—780.

681. R o c h a e S i l v a, M., J. R. V a l l e a. Z. P. P i c a r e l l i. *Brit. J. Pharmacol.*. 1953, **8**, 378—388. 682. R o s s o, R., V. P a l m a. *Franc. Etud. Clin. Biol.*, **11**, 1966, 404. 683. R o s s o, R. et a l. *Europ. J. Cancer*, **2**, 1966, 105. 684. R o s s o, R., E. D o l f i n i a. M. G. D o n e l l i. *Europ. J. Cancer.* **4**, 1968, 133—135. 685. R o s s o, R., E. D o l f i n i, G. F r a n c h i. *Biochem. Pharmacol.*, **17**, 1968, 633—634. 686. R o s s u m, J. M. van. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **143**, 1963, 3—4, 299—330. 687. R o s s u m, J. M. v a n. *Arzneim.-Forsch.*, **16**, 1956, 1412. 688. R o s s u m, J. M. v a n. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **143**, 1963, 3/4, 299—330. 689. R o s s u m, J. M. v a n. Abstracts 3rd Internat. Pharmacol. Congr., Sao Paulo, Ed. IUPHAR, 1966, 83—84. 690. R o s s u m, J. M. v a n, F. G. v a n d e n B r i n k. *Arch. int. Pharmacodyn.*, **143**, 1963, 1/2, 240—246. 691. R o u s s a n o v, E. *Bull. Inst.* **Physiology. 13**, 1970, 295—302. 692. S a s s e l l a, D. The Prostaglandins, *Rassegna.* **49**, 1972, 2, 9—21. 693. S a v i n i, E. C. *Actual. Pharmacolog.*, **17**, 1964, 117—142. 693a. S e l y e, H. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **17**, 1970, 3, 721—725. 694. S c h a u m a n n, W. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **233**, 1958, 112—124. 695. S c h e i h e, *F. W. Z. ges. inn. Med.*, **8**, 1953, 116, 283—284. 696. S c h e l e r, W. Grundlagen der allgemeinen Pharmakologie, Jena, VEB G. Fischer Verlag, 1969, S. 561. 697. S c h e n k-

mann, J. B., G. Frey, H. Remmer, R. W. Estabrool. *Mol. Pharmacol.*, **3**, 1967, 516. 698. Schuster, C. R., J. H. Woods a. M. H. Seevers. Abuse of Central Stimulants, Edit. par Folke Sjöqvist and Malcom Tottie, Stockholm, 1969, 339—347. 699. Seevers, M. H. *The Pharmacologist*. **12**, 1970, 2, 172—181. 700. Seevers, M. H. a. G. A. Denau. Physiological Pharmacology, vol. 1, ed. W. S. Root a. F. G. Hofmann, New York, a. London, Academic Press, 1963, 565—640.

701. Seidel, G. u. K. Soehring. *Arzneim.-Forsch.*, **15**, 1965, 5, 472—474. 702. Sekiya, A. a. E. M. Vaughan Williams. *Brit. J. Pharmacol.*, **21**, 1963, 3, 462—472. Sekul, A. A., W. C. Holland. *Arch. int. Pharmacodyn. Therap.*, **141**, 1963, 347 : 404 : 411. 704. Sheppard, H., C. R. Burghardt. *Biochem. Pharmacol.*, 22, 1973, 3, 427—429. 705. Shibata, Sh., A. M. Brigop, W. C. Holland. *J. Pharmacol. exp. Therap.*, **155**, 1967, 3, 422—427. 706. Sjöqvist, F. *Proc.* Roy *Soc. Med.*, **58**, 1967, (nov.), 967. 707. Sjöqvist, F. *Panminerva Medica,* **15**, 1973, 4, 99—112. 708. Sjöqvist, F., B. Alexanderson, M. Asberg, L. Bertilsson, O. Borga, B. Hamberger, D. Tuck. *Acta pharmacol. toxicol.*, **29**, 1971, Suppl. 3, 255. 709. Skidmore, I. F., M. W. Whitehouse. *J. Pharm. Pharmacol.*, **17**, 1968, 671—673. 710. Smith, J., J. Ireson. *Pharmacology*. **3**, 1970, 3, 155—160. 711. Smuckler, E. A., O. A. Iseri et E. P. Benditt. *Biochem. Biophys. Res. Communic.*, **5**, 1961, 270—275. 712. Smythies, J. R. *Europ. J. Pharmacol.*, **19**, 1972, 1, 18—24. 713. Snow, G. A. et E. W. Hurst. *Brit. J. Pharmacol.*, **11**, 1956, 209—214. 714. Staehelin, J. E. Psychiatrie der Gegenwart, Berlin, Springer Verl., 1960, Bd. II, S. 1229. 715. Staszewska-Barczak, J., J. R. Vane. *Brit. J. Pharmacol. Chemother.*, **30**, 1967, 3, 655—668. 716. Stephenson, R. P. *Brit. J. Pharmacol. Chemother.*, **11**, 1956, 379. 717. Stoica, E., G. Strungarn. *Studii si Cercet. Neurol.*, **1**, 1960, 63—69. 718. Streicher, E. a. J. Garbus. *J. Gerontol.*, **10**, 1955, 441. 719. Strubelt, O., H. Breining. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, Suppl. vol. 277, 1973, R 78. 720. Stuart, D. M. *Pharm.-Index*. **10**, 1968, 4 (Oct.).

721. Sung, C. Y. et E. L. Way. *J. Pharmacol.*, **108**, 1953, 1—10. 722. Sutherland, E. W. Proc. II International Pharmacological Meeting, Praha, 1965, 3, 317—318. 723. Sutherland, E. W. and G. A. Robison. *Pharmacol. Rev.*, **18**, 1966, 1 (part 1), 145—161. 724. Svedmyr, N. *Svenska lakartidn.*, **65**, 1968, Suppl. 1, 72. 725. Swendseid, M. E., F. H. Bethell et W. W. Ackermann. *J. Biol. Chem.*, 1951, 190, 791—798. 726. Szeinberg, A. Harokeach. *Haivr. Jour. Pharm. Assoc. Israel Sci.* Ed. Vol. **9**, 1963, 672. 727. Szent-Györgyi, A. Introduction to a submolecular biology, Academic Press, New York, 1960. 728. Szeigoleit, W. u. W. Forster. *Experientia* (*Basel*). **20**, 1964, 229—230. 729. Takano, S. Jap. J. *Pharmacol.*, **19**, 1969, Dec., 563—568. 730. Takenaka, F. Jap. J. *Pharmacol.*, **17**, 1963, 3, 274—281. 731. Telphly, T. R., G. J. Mannering. *Mol. Pharmacol.*, **4**, 1968, 1, 10—14. 732. Theobald, W. u. N. G. Stenger. *Arzneim.-Forsch.*, **12**, 1962, 5, 531—533. 733. Ther, L. Grundlagen der experimentellen Arzneimittelforschung, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1965, 439. 733a. Thiemann, E. *Med. Welt.* **17**, 44, 1966, 2396—2402. 734. Thesleff, S. *Acta physiol. scand.*, **37**, 1956, 335—349. 734a. Thoenen, H., A. Huerlimann, W. Haefely, *Helv. physiol. pharmacol. acta.* **24**, 1966, 229—246. 735. Thoenen, H., J. P. Tranzer and G. Häusler. New aspects of srorage and release mechanisms of catecholamines, Ed. by H. J. Schumann and G. Kroneberg, Springer Verlag, Berlin—New York, 1970, 130—143. 736. Thomas, J. A., R. L. Singhal. *Biochem. Pharmacol.*, 22, 1973, 4, 507—511. 737. Thompson, E. B., Th. C. Wets. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **161**, 1968, 232—237. 738. Thuillier, *J. Agressologie.* 1, 1960, 78—85. 739. Thuillier, J., P. Rumpf, G. Thuillier. *Compt. rend. de Biologie.* **153**, 1959, 1914—1918. 740. Tonks, C. M. a A. T. Lioyd. *Brit. Med. J.*, 1965, (Feb. 27), 1, 589.

741. Tranzer, J. R., H. Thoenen. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. exp. Path.*, **257**, 1967, 343—344. 742. Tranzer, J. R., H. Thoenen. *Experientia* (*Basel*). **24**, 1968, 155—156. 743. Trendelenburg, U. Brit. *J. Pharmacol.*, 1957, 12, 79—85. 744. Trendelenburg, U. *Pharmacol. Rev.*, **18**, 1966, 1, part 1, 629—640. 745. Turner, R. Screening methods in pharmacology, New York, Academic Press, 1965, 332. 746. Turnheim, K., W. Stühlinger. *Naunyn-*

Schmiedeberg's Arch. Pharmak., **266**, 1970, 4/5, 469—470. 747. Tüttenberg, K. H., B. Hüthwohl, R. Kohl. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, Suppl. vol. **277**, 1973, R 82. 748. Uehleke, H. *Fortschritte der Arzneimittelforsch.*, **15**, 1971, 147—203. 749. Uehleke, H., H. Greim. *Arch. Pharmacol. Exp. Pathol.*, **259**, 1968, 2, 199—218. 750. Uehleke, H. Pathophysiologische und biochemisch Grundlagen des Arzneimittelstoffwechsels, Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie, Herausgeg. von H. Kuemmerle, Ed. R. Garrett, K. H. Spitzy, München—Berlin—Wien, Urban & Schwarzenberg, 1971, 115—131. 751. Vaccari, A., P. Gugurra. *Biochem. Pharmacol.*, **17**, 1968, 5, 824—827. 752. Valette, G. *Thérapie*. **18**, 1963. 3, 744—751. 753. Valette, G., Ch. Massé. *J. Physiol.* (Paris), 52, 1960, 1. 240—241. 754. Valette, G., Y. Cohen et F. Huidobro. *J. Physiol*, (Paris), 52, 1960, 238. 755. Valette, G., P. Rossignol et G. Massé, *Biochem. Pharmacol.*, **10**, 1963, 67. 756. Valzelli, L. *Adv. Pharmacol.*, New York, Academic Press, **5**, 1967, 79—108. 757. Valzelli, L. Neuro-Psychopharmacology, Proc. 5th Int. Congr. Colleg. Internat. Neuropsychopharmacologicum, Excerpta Medica, Int. Congr. Series No 129, 1967, 781. 758. Valzelli, L. a. S. Garattini. *Adv. Pharmacol.*, **6**, B, 1968, 249—260. 759. Valzelli, L., S. Garattini. *Neuropharmacol.*, **11**, 1972, 17—25. 760. Vane, J. R. The Scientific Basis of Medicine. Annual Reviews, 1968, 336—358.

761. Vane, J. R. *Brit. J. Pharmacol.*, **35**, 1969, 209—242. 762. Vane, J. R. a. K. I. Williams. *Brit. J. Pharmacol.*, **38**, 1970, 444 P. 763. Varagic, V. M. Kristic. *Pharmacol. Rev.*, **18**, 1966, 1, part I, 799—800. 764. Venulet, J. *Ann. Pharm. Fr.*, **23**, 1965, 12, 149—154. 765. Vessel, E. S. *Adv. Pharmacol. Chemother.*, Academic Press, New York a. London, **7**, 1969, 1—52. 766. Vessel, E. S. a. J. G. Page. *Science*. N. Y., **161**, 1968, 72—73. 767. Vessel, E. S. a. J.G. Page. *J. Clin. Invest.*, **48**, 1969, 2202—2209. 768. Vizi, E. S. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **259**, 1968, 199—200. 769. Vogel, Fr. *Ergebn. inn. Med. und Kinderhlkd.*, **12**, 1959, 52—125. 770. Vogel, Fr. Lehrbuch allg. Humangenetik, Berlin—Göttingen—Heidelberg, 1961. 771. Vogt, M. *Brit. J. Pharmacol.*, 37, 1969, 2, 325—337, 772. Volpe, P. *Experientia*. **22**, 1966, 9, 615—617. 773. Wagner, K. u. H. J. Wagner. *Med. Wschr.*, **100**, 1958, 49, 1923—1925. 774. Wagner, J., R. Fratz u. K. Greeff. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. exp. Path.*, 257, 1967, 1, 75—76. 775. Waser, P. G. *Actualités pharmacol.*, **16**, 1963, 169—193. 776. Waser, P. G. *Schweiz. med. Wschr.*, **96**, 1966, 16, 519—525. 777. Waser, P. G. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **144**, 1967, 2, 737—755. 778. Waser, P. G. *Il Farmaco*. **23**, 1968, 6, 513—531. 779. Waser, P. G. *Arzneim.-Forsch.* **19**, 1969, 3, 260—266. 780. Watkins, J. C. *J. Theoret. Biol.*, **9**, 1965, 37.

781. Way, E. L., H. Loh a. F. Shen. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **167**, 1969, 1—8. 782. Weiner, J. M. *Ann. Rev. Pharmacol.*, **7**, 1967, 39—56. 783. Weisburger, J. H., P. H. Grantham a. E. K. Weisburger. *Biochem. Pharmacol.*, **13**, 1964, 469—475. 784. Weicburger, J. H., P. H. Grantham a. E. K. Weisburger. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **6**, 1964, 427—433. 785. Weiss, C.F., A. J. Glazko a. J. K. Zeston. *New Engl. J. Med.*, **262**, 1960, 787. 786. Welch, A. D. Drug Responses in Man, London, J. a. A. Churchill, 1967, 3—24. 787. Welch, R. M., Y. E. Harrison a. J. J. Burns. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **10**, 1967, 2, 340—351. 788. Welch, J. M. a. R. Taub. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **99**, 1950, 334, 789. Welsh, J. H. a. R. Taub. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **103**, 1951, 62. 790. Wect, G. B. *J. Pharm. Pharmacol.*, **16**, 1964, 788. 791. Wilhelmi, G., R. Pulver. *Arzneim.-Forsch.*, **5**, 1955, 221—224. 792. Winter, D. *Prod. et Probl. Pharm.*, **20**, 1965, 12, 591—595. 793. Wohl, Arn. J. Molecular Orbıtal Studies in Chemical Pharmacology, Symposium, Springer Verl. Berlin, Heidelberg, New York, 1970, 262—287. 794. Wollenberger, Alb. Fifth internat. Congr. Pharmacol., Abstr. invit. present., San Francisco, 1972, 231—233. 795. Wolner, E. u. O. Kraupp. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.*, **253**, 1966, 1, 97—115. 796. Wong, K. C., M. J. Hendrickson. A. R. Mc-Intyre. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **155**, 1968, 1, 50—57. 797. Woods, J. H. a. C. R. Schuster. Self-administration of pentazocine by the rhesus monkey. Reported to the Committee on Problems of Drug Dependence, 1969, 6052—6056. 798. Wooley, D. W. *Federation Proc.*, **18**, 1959, 461. 799. Wurzel, M. *Experientia*. **15**, 1959, 430. 800. Wurtman, R. J., J. Axelrod, G. Sedvoll, R. J. Moore. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **157**, 1968, 3, 487—492.

801. Y a n a g i t a, T., G. A. D e n e a u a. M. H. S e e v e r s. *Excerpta Medica Internat. Congr. Series*. 87, 1965, 453—457. 802. Y a n a g i t a, T., K. A n d o, S. T a k a h a s h i a. K. I s h i d a. Selfadministration of barbiturates, alcohol (intragastric) and CNS stimulants (intravenous) in monkeys, Reported to the Committee on Problems of Drug Dependence, 1969, 6039—6051. 803. Z i e m, M. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm.*, **266**, 1970, 4/5, 480. 804. Z i p f, H. F., J. H a m a c h e r. *Arzneim.-Forsch.*, **15**, 1965, 11, 1267—1274. 805. Z i p f, H. F. u. J. H a m a c h e r. *Arzneim.-Forsch.*, **16**, 1966, 3, 329—339. 806. Z i p f, H. F. u. J. H a m a c h e r. *Arzneim.-Forsch.*, **17**, 1967, 1, 70—79. 807. Z u p a n c i c, A. O. *Acta physiol. scand.*, **29**, 1953, 63—71. 808. Z u p a n c i c, A. O. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **144**, 1967, 689—693. 809. Z u p a n c i c, A. *Life Sci.*, 1969, Sept., 989—992.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕГРАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ (ФОРМИРОВАНИЕ КОНКРЕТНОГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА)

ЛЕКАРСТВО, ОРГАНИЗМ,
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

профессор ВЕСЕЛИН ПЕТКОВ,
член-корреспондент БАН, доктор медицинских наук

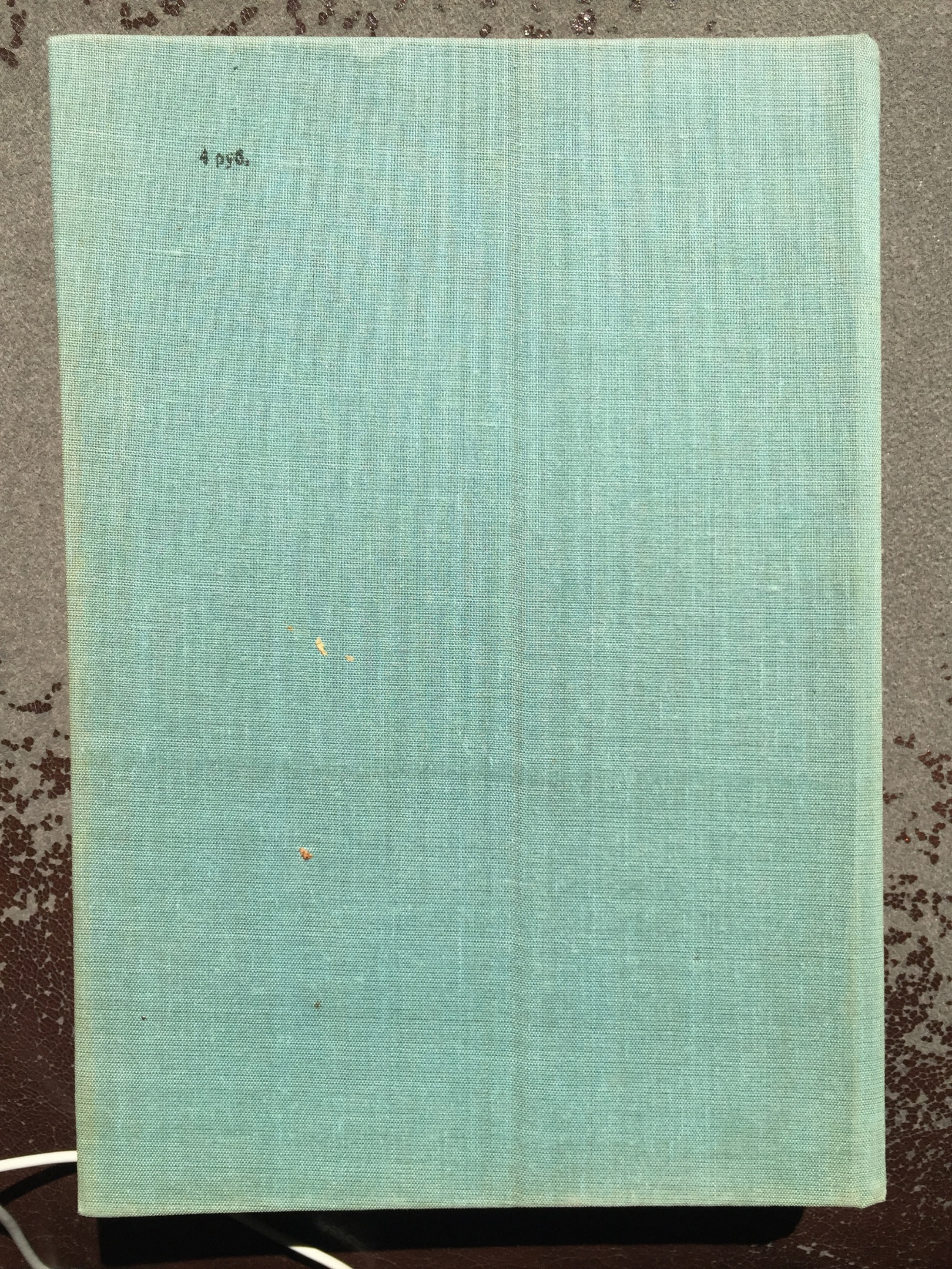
Перевод: *Н. Гуревич*
Редактор: *Алла Кардашева*
Нац. болг., I издание, лит. группа — III-3
изд. № 5680

Художник: *Стефан Марков*
Художник-редактор: *Ясен Васев*
Технический редактор: *Донка Найденова*
Корректор: *Йорданка Лалова*

Сдано в набор 20. II. 1974 г. Подписано в печать 24. VII. 1974 г.
Вышла из печати 30. VIII. 1974 г.
Формат бумаги 70×100/16 Печатных листов 22
Издат. листов 25,96 Тираж 22 450
Цена 4 р.

Государственное издательство „Медицина и физкультура“— пл. „Славейкова“ 11 — София

Государственная типография имени Г. Димитрова — София


4 руб.


ЛЕКАРСТВО, ОРГАНИЗМ,
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ



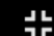

ТАБАК
ТАБАК
pastvu.com/87481 uploaded by kukuruza



THE BLACK TAPE PROJECT 4K / 2020 Swimwear Collections / Miami Swim Week / Art Hearts...

0:02 / 0:21






THE BLACK
TAPE PROJECT



2018
резидент
кофейной
карты
москвы

КАННИБАЛ КОФЕ

ИП ИГОНИН ИВАН ЕВГЕНЬЕВИЧ
ИНН 132201958938 ОГРНИП 318132600027060

ЧАСЫ РАБОТЫ:

ПН - ПТ: 08:00 - 21:00
СБ - ВС: 09:00 - 21:00

119180, Г. МОСКВА,
УЛ. БОЛЬШАЯ ЯКИМАНКА, Д. 25



Я
Хорошее
место
Выбор пользователей
Яндекса — 2019


HUNGRY GIRL
ВИНО И МЯСО
ВИНА от 340₽
СТЕЙК на двоих 1 кг 999₽
ВИНА от 340₽
СТЕЙК на двоих 1 кг 999₽



Следствие ведут ЗнаТоКи. Дело № 1–22. Все серии подряд (1971–1989)



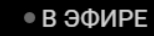






















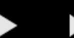




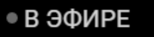
Следствие ведут ЗнаТоКи. Дело № 1–22. Все серии подряд (1971–1989)











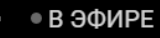


Следствие ведут ЗнаТоКи. Дело № 1–22. Все серии подряд (1971–1989)







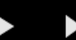


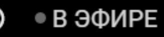



Следствие ведут ЗнаТоКи. Дело № 1–22. Все серии подряд (1971–1989)





В ЭФИРЕ



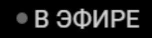

Следствие ведут ЗнаТоКи. Дело № 1–22. Все серии подряд (1971–1989)







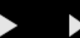







Следствие ведут ЗнаТоКи. Дело № 1–22. Все серии подряд (1971–1989)





• В ЭФИРЕ



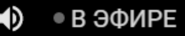

Следствие ведут ЗнаТоКи. Дело № 1–22. Все серии подряд (1971–1989)











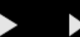


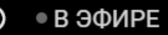


Следствие ведут ЗнаТоКи. Дело № 1–22. Все серии подряд (1971–1989)





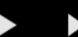



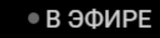






Следствие ведут ЗнаТоКи. Дело № 1–22. Все серии подряд (1971–1989)



• В ЭФИРЕ

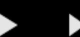




Следствие ведут ЗнаТоКи. Дело № 1–22. Все серии подряд (1971–1989)









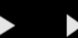
• В ЭФИРЕ

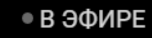




Следствие ведут ЗнаТоКи. Дело № 1–22. Все серии подряд (1971–1989)








HUNGRY GIRL
ВИНО И МЯСО
ЧЕСТНЫЕ ЦЕНЫ
ВИНА ОТ 340₽
СТЕЙК на двоих
1 кг 999₽


КАННИБАЛ КОФЕ


ALONE
DARK


WEISS


WEISS


ALONE
DARK

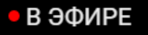

WEISS

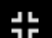

WEISS

□ 24/7 HORROR GAMES【CLASSIC HORROR - SURVIVAL HORROR GAMES】□ by Weiss Net… 

Нажмите Esc, чтобы выйти из полноэкранного режима







0091-Ф
9-13
июня
Проект
Правительства
Москвы
moscowseasons.com
#московскиесезоны
#временаиэпохи
0+
Московский исторический
фестиваль
Времена
и эпохи
Победы России
osd.ru
VK Клипы
EVA.RU
ИЗВЕСТИЯ iz
ДОРОЖНОЕ




Мосфильм
cinema.mosfilm.ru


Мосфильм


Мосфильм

Переходный возраст (1968)













8:06 / 1:29:03

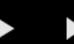




Переходный возраст (1968)







8:06 / 1:29:03





ISU
PIC•COLLAGE


"Trick or treat?"
PIC•COLLAGE

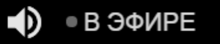

ökko
ОНЛАЙН-КИНОТЕАТР
МОСКОВСКИЙ ДОМ КНИГИ
ЧИКАТИЛ
ökko
ОНЛАЙН-КИНОТЕАТР
ЧИКАТИЛ
НЕ БОЙСЯ,
ФИНАЛЬНЫЙ СЕЗОН
С 17 МАРТА
ökko
ОНЛАЙН-КИНОТЕАТР

□ 24/7 Classic Horror Games TV □ by WonderWeiss □







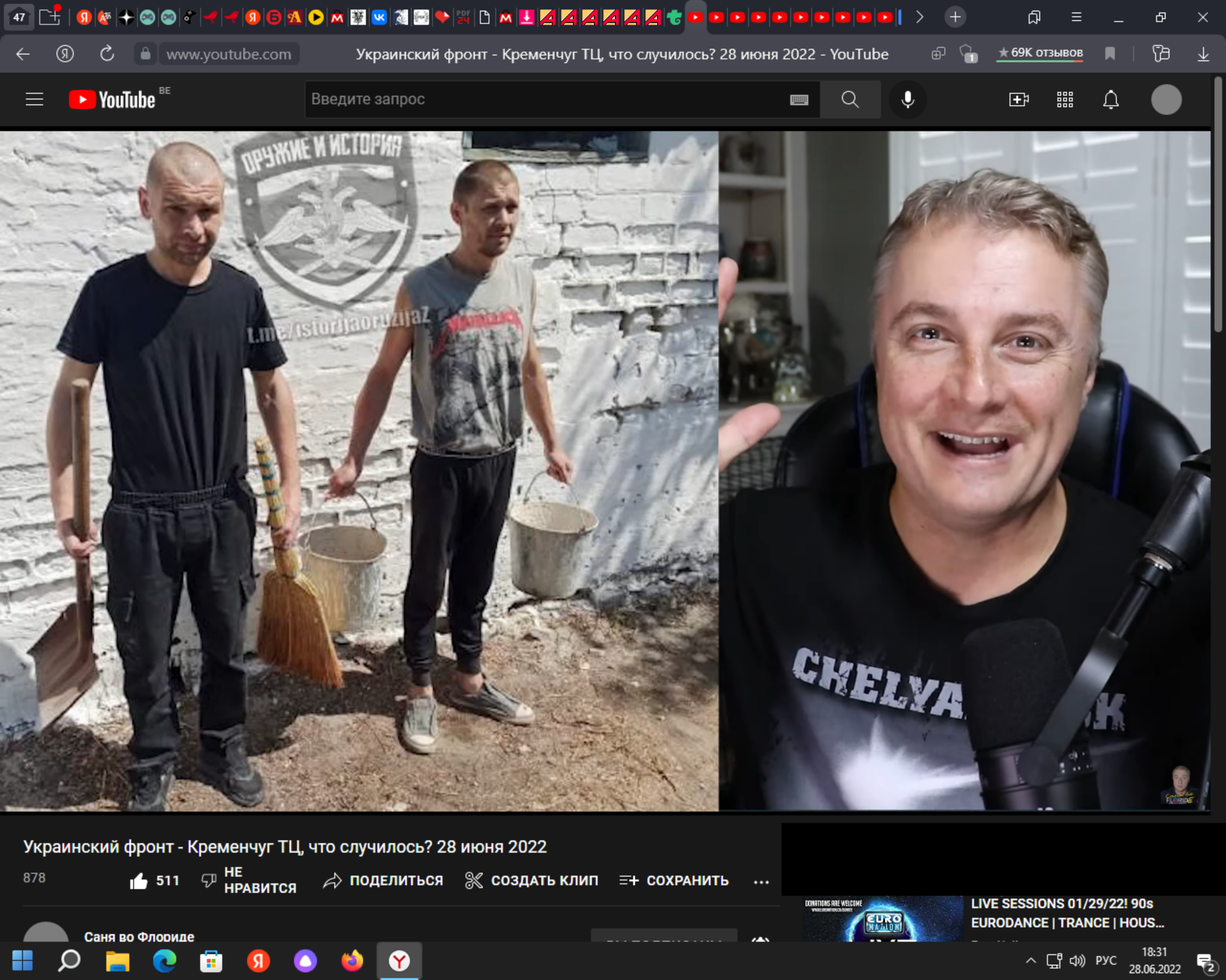




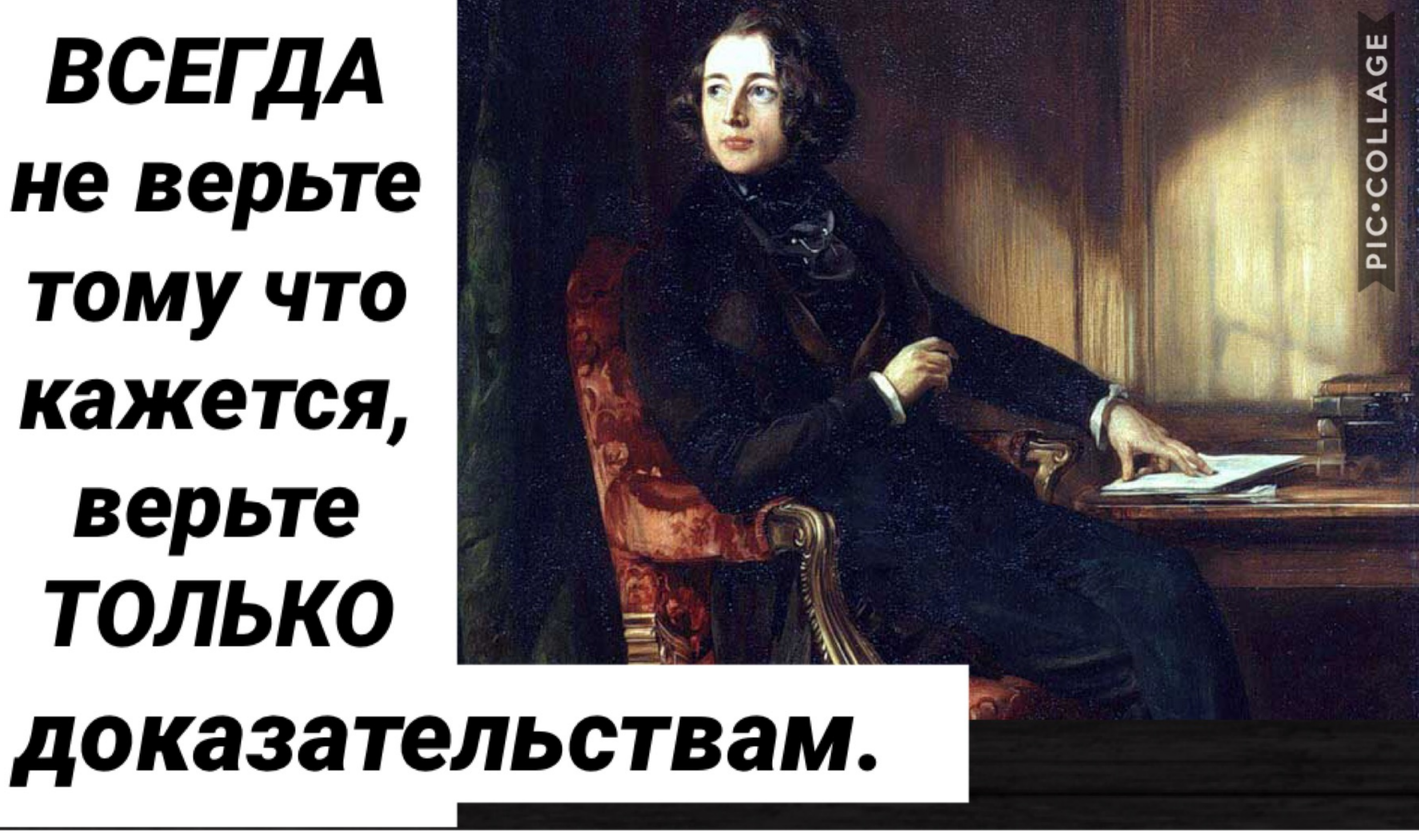
АРЕНА
ПРЯМОЙ ЭФИР
TOTAL
RK
Evgenia MEDVEDEVA
SB
223.86
1
Technical Elements 77.76
Presentation 72.34
150.10


ceramic


825AD0E6792B11ED9E32C3DE317E4DEBC27690BF (1600×900)
http://images.akamai.steamusercontent.com/ugc/440605165249766122/825AD0E6792B11ED9E32C3DE317E4DEBC27690BF/
ИНВЕНТАРЬ
ВЫХОД
НАСТРОЙКИ
ВЫЙТИ
ОДИНОЧНАЯ ИГРА
Gott mit uns!
1 Снайпер
Сервисы
Steam
RU
16:48
19.12.2016



www.youtube.com
Украинский фронт - Кременчуг ТЦ, что случилось? 28 июня 2022 - YouTube
69K отзывов
YouTube BE
Введите запрос
ОРУЖИЕ И ИСТОРИЯ
t.me/istorijaoruzija
CHELYA
Украинский фронт - Кременчуг ТЦ, что случилось? 28 июня 2022
878
511
НЕ НРАВИТСЯ
ПОДЕЛИТЬСЯ
СОЗДАТЬ КЛИП
СОХРАНИТЬ
Саня во Флориде
LIVE SESSIONS 01/29/22! 90s EURODANCE | TRANCE | HOUS...
РУС
18:31
28.06.2022



Чарльз Диккенс. «Большие надежды» 1861 г.


Color by Klimbim